

1970

N° 33

THÈSE

présentée à la
FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY
pour obtenir le titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
« Mention Pharmacie »

par

Ebadullah RAOUFI

Diplômé du Certificat d'Études Supérieures de Pharmacodynamie de Nancy
Diplômé du Certificat d'Études Supérieures de Mycologie Humaine de Nancy

né le 1^{er} Janvier 1944, à KABOUL (Afghanistan)

SUJET :

**Contribution à l'étude expérimentale
de la réaction de l'intestin à l'excitation électrique
et à différentes drogues**

Soutenue le 30 Mai 1970, devant la Commission d'examen

Membres du Jury :

Président : Mlle. BESSON, Professeur

Examineurs : MM. STEIMETZ, Professeur
JOUANY, Maître de Conférences

THÈSE

Présentée à la
FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Par

André SAOIR

Docteur en Pharmacie, 27 rue de la Liberté, 54000 Nancy
Ancien élève de l'École de Pharmacie de Nancy

Le 10 Mars 1960 à NANCY (Alsace)

SUJET

Contribution à l'étude expérimentale
de la réaction de l'insuline à l'acétone
et à différents drogues

Thèse soutenue le 10 Mars 1960 devant le Jury

Membres du Jury

Président : M. André SAOIR

Docteurs : M. André SAOIR, M. André SAOIR

Docteur : M. André SAOIR

LOUDART & CLÉMENT

RELIEURS

11, Rue Sainte-Anne, 11
Tél. 52.80.09 - NANCY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

présentée à la
FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

pour obtenir le titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

« Mention Pharmacie »

par

Ebadullah RAOUFI

Diplômé du Certificat d'Études Supérieures de Pharmacodynamie de Nancy
Diplômé du Certificat d'Études Supérieures de Mycologie Humaine de Nancy

né le 1^{er} Janvier 1944, à KABOUL (Afghanistan)

SUJET :

**Contribution à l'étude expérimentale
de la réaction de l'intestin à l'excitation électrique
et à différentes drogues**

Soutenue le 30 Mai 1970, devant la Commission d'examen

Membres du Jury :

Président : Mlle. BESSON, *Professeur*

Examineurs : MM. STEIMETZ, *Professeur*
JOUANY, *Maître de Conférences*

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

« Médecin Pharmacien »

par

Ebedullah RAOUFI

Diplômé du Certificat d'Études Supérieures de Pharmacochimie de Nancy
Diplômé du Certificat d'Études Supérieures de Physiologie Humaine de Nancy

né le 1 Janvier 1941 à KABOUL (Afghanistan)



Contribution à l'étude expérimentale
de la réaction de l'intestin à l'excitation électrique
et à différentes drogues

Soutenue le 30 Mars 1970, devant la Commission d'examen

Membres du Jury

Président : M. L. BRESSON, Pharmacien
Examinateurs : M. L. STREIBEL, Pharmacien
JURY : M. L. BRESSON, Pharmacien

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs

M	MEUNIER A.	Pharmacie galénique
Mlle	FRANCOIS M. Th.	Matière médicale
MM.	MARCHAL J.G.	Microbiologie
	STEIMETZ E.	Sciences naturelles
	SOLEIL J.	Pharmacie chimique
	BERNANSE A.	Physique
Mlle	BESSON S.	Pharmacodynamie
MM.	BENE R.	Sciences biologiques (zoologie, biologie, parasitologie, hématologie)
	MIRJOLET M.	Chimie analytique et toxicologie
	PIERFITTE M.	Chimie biologique
	PELT J.M.	Biologie végétale et cryptogamie

Professeur sans chaire

M.	MARTIN J.A.	Chimie minérale et minéralogie
----	-------------	--------------------------------

Maîtres de conférences agrégés

Mlle	GIRARD M. Th.	Hygiène
MM.	HAYON J.C.	Matière médicale et botanique
	JOUANY J.M.	Toxicologie
	SCHWARTZBROD L.	Microbiologie
	SIEST G.	Chimie biologique

Maîtres de conférences délégués

MM.	BONALY R.	Chimie biologique
	LOPPINET V.	Chimie organique

Maîtres-assistants

Mme	LASSEUR	Microbiologie
MM.	BAUDOT	Chimie analytique qualitative
	DIXNEUF	Physique
	HOFFMANN	Pharmacie galénique
Mlle	ROOS	Biochimie

Chefs de Travaux Pratiques

M.	AIMOND P.	Chimie analytique quantitative
Mme	BALDO S.	T.P. Microbiologie C.E.S.
Mlle	BARRET F.	Zoologie
MM.	JACQUE M.	Pharmacodynamie
	LECTARD F.	Micrographie
Mme	DILIGENT	Chimie biologique
M.	VIGNERON C.	Sciences pharmaceutiques
Mle	GIRARD Th.	Secourisme

Doyens honoraires M. RICHARD, Recteur de l'Académie de Toulouse
M. BERNANOSE, Faculté de Pharmacie - Nancy

Professeurs honoraires M. CORDEBARD H. - M. FRANQUET R.

Maître de conférences honoraire M. ANZIANI P.

Chargés de cours complémentaires

M.	MEUNIER A.	Hydrologie, Hydrologie thermique
	MARCHAL J.G.	C.E.S. Immunologie
	STEIMETZ E.	Mycologie, Microchimie
Mle	BESSON S.	C.E.S. Pharmacodynamie et essais biologiques des médicaments
M.	MARJOLET M.	C.E.S. Chimie biologique, méthodes physiques et chimiques d'analyse
M.	PIERREFITTE M.	C.E.S. Chimie biologique
M.	PELT J.M.	C.E.S. Mycologie
M.	MARTIN J.A.	Travaux dirigés de chimie générale et minérale
Mle	GIRARG Th.	C.E.S. Mycologie
M.	HAYON J.C.	C.E.S. Mycologie
M.	SCHWARTZBROD L.	C.E.S. Immunologie
Mme	LASSEUR A.	C.E.S. Immunologie
M.	LOPPINET V.	Chimie organique
Mme	BALDO S.	C.E.S. Immunologie
M.	HOFFMANN M.	Pharmacie galénique industrielle
M.	ANZIANI P.	Synthèse organique
M.	BOYER P.	Notions de mathématiques appliquées aux sciences expérimentales - Physique
M.	CALAMAI	Eléments de séméiologie et de pathologie générale
M.	COINUS	Gestion et comptabilité
M.	DIVOUX	Reconnaissances de pharmacie chimique et galénique
M.	GAUDRON	Pharmacie galénique (conférences)
M.	GREGOIRE	Législation - législation pharmaceutique et sociale
M.	HACHET	Génie pharmaceutique
M.	HOUPLON	Eléments de séméiologie et de pathologie générale
M.	KREEL	Génie pharmaceutique
M.	LARCAN	Eléments de séméiologie et de pathologie générale
M.	MEYER	Gestion et comptabilité

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Qui a su guider ma formation
Son souvenir restera cher à mon coeur.

A MA MERE

En témoignage de reconnaissance et de filial attachement.

A MON FRERE ET A MES SOEURS

A LA MEMOIRE DU DOYEN SAID ABDULLAH SAID

Qui a su guider mes études et ma formation.

A TOUS MES AMIS DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE CABOUL.

A Monsieur et Madame Chafique GUNGU

Dont la présence m'a été précieuse durant mon séjour en France.

A Monsieur et Madame NOTTER et à leur fils Dominique,

Qui m'ont témoigné tant d'attentions et d'amitié
en toutes circonstances.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CH. BISSON
Professeur de Pharmacologie,

Nous avons reçu l'enseignement à la Faculté de Pharmacie de l'Université de ses missions de Coopération, et qui nous a travaillé dans son laboratoire depuis 3 ans. Elle nous a toujours donné un accueil bienveillant et chaleureux. Ses conseils, son aide permanente nous ont permis de mener à bien notre travail. En témoignage de nos sentiments de profonde reconnaissance et de respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR STEINERZ
Professeur de Physiologie,

qui avec sa bonté coutumière a accepté de juger notre thèse. Nous lui en sommes très reconnaissant.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOUANY
Professeur de Toxicologie,

nous a témoigné une grande bienveillance, et malgré ses occupations, a bien voulu juger notre Travail. Nous lui adressons nos plus grands remerciements.

Je ne voudrais pas oublier tous ceux qui m'ont aidé et entouré pendant ces années de Travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BENE

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nancy

MESSIEURS LES PROFESSEURS PELT et HAYON

Qui furent mes professeurs à Caboul avant d'être mes Maîtres à Nancy, en me faisant profiter de leur enseignement au cours du Certificat Supérieur de Mycologie Humaine.

MESSIEURS LES PROFESSEURS NETIEN et TRAISNEL

Je n'oublie pas l'enseignement qu'ils ont dispensé à la Faculté de Caboul et dont j'ai beaucoup profité.

Je les assure de ma profonde gratitude.

A MADAME JACQUE, MONSIEUR JACQUE, Chef de Travaux Pratiques, qui ont assuré ma formation technique tout au long de la préparation du Certificat d'Etudes Supérieures de Pharmacodynamie. J'adresse mes sincères remerciements.

A TOUS LES MEMBRES DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE, en particulier à MADAME FRENOT pour le dévouement, le soin minutieux et le temps qu'elle a consacré à la frappe et à la présentation dactylographique de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
INTRODUCTION	5

Ière PARTIE

LA MOTILITE INTESTINALE

STRUCTURE DE L'INTESTIN	7
-------------------------------	---

ELEMENTS GENERATEURS DE LA MOTILITE

1) Automatisme intestinal	10
2) Influx nerveux extrinsèques	11
3) Activité nerveuse intrinsèque	11

MECANISMES PHYSIOLOGIQUES. ROLE DE DIVERSES SUBSTANCES	14
--	----

1) Acétylcholine

Libération d'acétylcholine	15
Action de l'acétylcholine	16
Site récepteur	17

2) Catécholamines

Sites récepteurs	18
Différenciation des deux sites	19
Effet contracturant des catécholamines	2

3) 5-Hydroxytryptamine (sérotonine)

Libération de sérotonine	21
Caractéristiques des effets de la sérotonine	21
Sites récepteurs	22

4) Histamine	PAGE 30
Répartition gastro-intestinale	
Sites récepteurs	
5) Substances mal identifiées	32

ACTIONS PHARMACOLOGIQUES SUR L'INTESTIN

Affinité et activité	33
Action des Sympathomimétiques	35
- de la réserpine	36
- de la morphine	37
- de la nicotine	38
- de la chlorpromazine	39
- de la 5-hydroxydopamine	40
- de la tétrodotoxine	40

IIème PARTIE

METHODES D'ETUDE . EXPERIMENTATION PERSONNELLE

Définition expérimentale du tonus intestinal	41
--	----

METHODES D'ETUDE

MATERIEL ANIMAL UTILISE

1) Espèce animale	43
2) Régions intestinales	43

TECHNIQUES

1) Technique de l'intestin isolé	44
2) Technique de l'intestin isolé avec stimulations électriques	
3) Technique de l'intestin in situ	45

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

CONDITIONS EXPERIMENTALES

- 1) Technique de l'intestin isolé..... 51
- 2) Technique de stimulation intramurale..... 51
- 3) Technique de l'intestin in situ..... 55

Résumé

Présentation des résultats. Substances utilisées..... 55

MOUVEMENTS SPONTANES DE L'INTESTIN..... 55

REACTIONS DE L'INTESTIN A LA STIMULATION INTRAMURALE.

- 1) Réponses de l'intestin de Rat..... 62
- 2) Réponses de l'intestin de Cobaye..... 62
- 3) Réponses de l'intestin de Souris..... 71

REACTIONS DE L'INTESTIN ISOLE A DIVERSES DROGUES

Acétylcholine - Baryum - Acétyl β méthylcholine - Histamine -
5 - Hydroxytryptamine - Clozapine..... 62

REACTIONS DE L'INTESTIN IN SITU

- 1) Intestin de Rat 82

Stimulation du vague - Adréraline et noradrénaline -
Cocaïne, Benodaine, Hydroquinone - 5 - Hydroxytryptamine -
Histamine - Acétylcholine et Acétyl β méthylcholine -
Ephédzine

- 2) Intestin de Cobaye 85

Stimulation du vague - Adréraline - Cocaïne - Ephédzine -
Acétylcholine, Acétyl β méthylcholine et Esérine - Histamine -
5 - Hydroxytryptamine.

	PAGES
3) Intestin de Lapin	94

Stimulation du vague - Acétylcholine - Acétyl β méthylcholine
 et Esérine - Histamine - Adrénaline - Ephédrine - 5 - Hydroxy -
 tryptamine - Comparaisons d'effets simultanés sur la pression
 artérielle et sur l'intestin.

4) Intestin de Souris	99
-----------------------------	----

Stimulation du vague - Adrénaline et Noradrénaline - Cocaïne -
 Acétyl β méthylcholine - 5 Hydroxytryptamine - Histamine.

CONCLUSIONS	101
-------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	103
---------------------	-----

I N T R O D U C T I O N .

La Pharmacologie du muscle lisse intestinal peut-être envisagée sous deux aspects, l'un physiologique, l'autre chimique. Ce dernier qui consiste dans l'étude de l'interaction des drogues avec des constituants cellulaires ne présente pas de caractères particuliers à l'intestin, il en sera donc peu question.

L'aspect physiologique fait l'objet de la très grande majorité des travaux sur l'intestin. Il comprend l'observation de l'effet des drogues, leur analyse et leur interprétation.

Cette étude physiologique présente de nombreuses difficultés.

Un même effet, par exemple l'inhibition des contractions spontanées de l'intestin peut aussi bien être obtenu par action directe sur le muscle que par action indirecte sur les nerfs intrinsèques. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une inhibition d'activité de nerfs excitants ou de la stimulation de nerfs inhibiteurs.

Et inversement une même drogue peut avoir plusieurs lieux d'action (ce que nous verrons en particulier à propos des sympathomimétiques).

D'autre part, ce qu'on appelle "intestin" n'est pas un organe homogène. On distingue dans l'intestin grêle le duodénum, le jéjunum, l'iléon, dont les sensibilités pharmacologiques ne sont pas les mêmes. Le colon a d'autres fonctions physiologiques que l'intestin grêle ; la partie caecale, extraordinairement développée dans certaines espèces, est bien individualisée.

Enfin, le choix de l'espèce animale est très important, il conditionne les résultats. Quelques travaux faits sur des fragments intestinaux humains présentent ainsi un grand intérêt.

On comprend que dans ces conditions la multitude des travaux se rapportant à la pharmacologie intestinale se superpose bien souvent sans se confondre. L'analyse de ces travaux doit prendre compte des détails expérimentaux et conduit difficilement à une synthèse globale.

C'est pourquoi nous nous sommes proposé de faire le point de la pharmacologie expérimentale du muscle lisse intestinal, en excluant toutefois les drogues laxatives ou purgatives, les sels minéraux et les ions métalliques. Nous n'avons cité, en général, que la ou les substances les plus représentatives.

Nous avons volontairement laissé de côté l'apport de la connaissance des propriétés électrophysiologiques de l'étude de la motilité intestinale. Deux publications importantes ont paru en 1963 (27) (28) et de nombreux travaux concernent cet aspect électrophysiologique, en particulier ceux de BENNETT et coll. (12) (13) et de (14) (15).

Enfin, nous avons analysé de préférence les travaux les plus récents.

Nos recherches personnelles viennent illustrer des considérations déduites de notre étude bibliographique, et apportent quelques données nouvelles.

1ère PARTIE

MOTILITE INTESTINALE

La motilité intestinale dépend du concours de 3 éléments, au moins, à savoir :

- 1° l'automatisme des fibres musculaires lisses
- 2° l'influence des nerfs extrinsèques
- 3° l'activité nerveuse intrinsèque

Un bref rappel de la structure de l'intestin nous permettra de localiser ces éléments.

STRUCTURE DE L'INTESTIN (Fig.I-1. p 9)

L'intestin, en tant que muscle lisse, contient une couche musculaire, constituée de fibres allongées en fuseaux et se réunissant en faisceaux. La disposition des fibres fait distinguer une couche externe où les fibres sont longitudinales, et une couche interne où elles sont circulaires.

Dans le gros intestin (caecum, colon, rectum), la couche externe est réduite à 3 bandellettes longitudinales, dénommées fréquemment "taenia coli" (terme que nous garderons dans notre rédaction).

Les fibres musculaires se trouvent la sous-muqueuse, et la muqueuse elle-même est éparse de villosités.

L'irrigation de l'intestin grêle est assurée par les artères mésentériques. Dans la sous-muqueuse, un large plexus vasculaire donne un réseau capillaire localisé presque exclusivement dans le conjonctif interfasciculaire.

L'intestin reçoit une double innervation extrinsèque, parasympathique et sympathique.

Les fibres nerveuses se terminent de façon assez imprécise par des boutons terminaux ou par des expansions variqueuses appliquées à la surface des cellules.

Les fibres parasympathiques sont pré-ganglionnaires. Elles appartiennent au plexus solaire pour l'intestin grêle et le premier tiers du colon, aux nerfs pelviens pour le deuxième tiers et le rectum.

Leur stimulation augmente les contractions intestinales.

Les fibres sympathiques sont post-ganglionnaires. Elles proviennent du nerf splanchnique, et sont issues des ganglions coeliaque et mésentériques.

La stimulation des fibres se rendant à la couche musculaire entraîne une relaxation, tandis que celle des fibres se dirigeant vers les vaisseaux et vers la couche sous-muqueuse entraîne la constriction.

L'intestin possède, en outre, une innervation intrinsèque, dite intramurale, constituée par deux formations nerveuses : les plexus intraviscéraux ou système entérique.

Le plexus d'AUERBACH, ou plexus myentérique, se trouve entre la couche des fibres longitudinales et la couche des fibres circulaires.

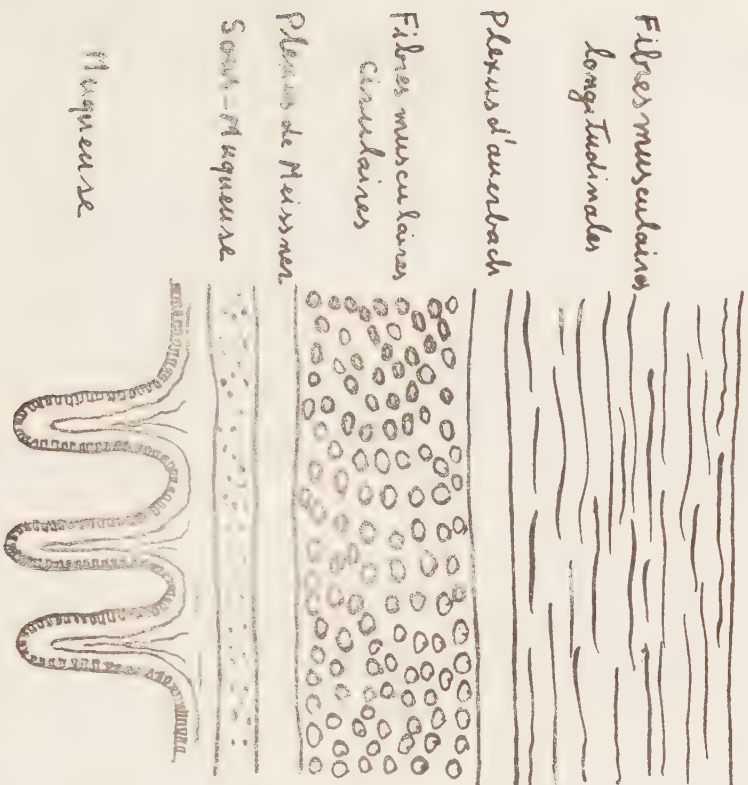
Le plexus de MEISSNER, ou plexus sous-muqueux, est localisé dans la sous-muqueuse.

FIG. 1

Schémas de la structure et de l'innervation de l'intestin

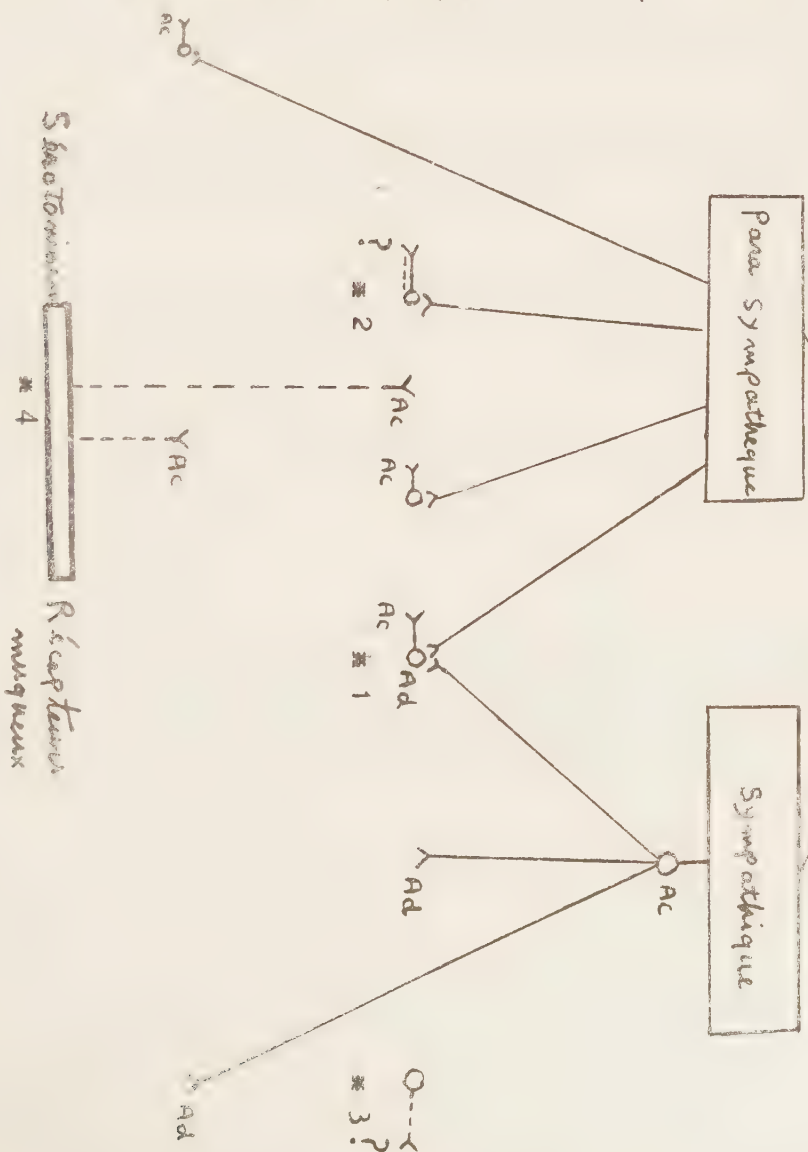
1.

Schéma de la structure intestinale



2.

CENTRES (Réflexes Extrinsèques)



1 - AUTOMATISME INTESTINAL

Il existe un automatisme intestinal assurant la segmentation rythmique et un réflexe péristaltique entraînant la propulsion du contenu intestinal. Ce réflexe est amorcé par la stimulation de la muqueuse intestinale, il déclenche une contraction longitudinale qui, arrivant à son maximum, s'accompagne de contractions circulaires en amont du point de stimulation et d'une inhibition en aval. (26) (27).

Les contractions se faisant in vivo dans un sens unique, ont suggéré à BAYLISS et STARLING (9) puis à HASSELBRACK et THOMAS (63) l'idée de l'existence d'un "pace-maker" dans la première partie du duodénum. Ce "pace-maker" orienterait le péristaltisme, contrôlerait la fréquence de l'activité électrique et probablement mécanique de l'intestin.

Il n'est pas exclu que d'autres régions de l'intestin puissent, dans certaines conditions, assumer ces fonctions de "pace-maker".

Cet automatisme est d'origine myogène, car les mouvements persistent sur une anse isolée et énérvée, même si on conserve seulement le muscle circulaire et la muqueuse.

Effectivement, il arrive même-comme nous l'avons observé-qu'un fragment intestinal isolé présente un mouvement ascendant et descendant d'une zone gonflée, suivie d'un rétrécissement.

La physostigmine et BaCl_2 augmentent cet automatisme, qui exige cependant l'intégrité de l'innervation intramurale.

2 - INFLUX NERVEUX EXTRINSEQUES

Depuis les travaux classiques de BAYLISS et STARLING (9), il est généralement admis que les systèmes sympathique et parasympathique exercent un contrôle central réciproque sur l'activité du muscle lisse intestinal : les fibres vagales stimulent la motilité, les fibres splanchniques l'inhibent.

Que l'exclusion complète de l'activité vagale ne provoque pas une complète inhibition ne surprend pas puisque la motilité intestinale est essentiellement d'origine locale. L'influence parasympathique et l'intervention des plexus à médiation cholinergique ne soulèvent donc aucune difficulté.

Il n'est pas de même pour le système sympathique dont l'intervention est discutée ou même niée, si bien que se pose actuellement la question de savoir quelle est la part du tonus sympathique dans l'inhibition de la motilité.

L'activation du splanchnique directement ou par voie réflexe, peut produire une complète inhibition de toute la motilité intestinale.

Mais CELANDER (30), puis KEWENTER (78) ont attiré l'attention sur le fait que les fibres nerveuses sympathiques ont été expérimentalement toujours stimulées par des fréquences supraphysiologiques, d'où libération d'un excès de médiateur. En effet, les fréquences physiologiques tant vagales que sympathiques ne dépassent pas dix par seconde (avec possibilité de courtes périodes de fréquence plus élevées).

D'autre part, il est possible que la sécrétation médullosurrénale joue un rôle. Les expériences de YOUNG et coll. (129) le suggèrent : celles de KOCK (82) et de la ... semblent en avoir apporté les preuves.

Enfin, on peut envisager une influence nerveuse sympathique localisée en certaines régions. Pourquoi, en effet, chez le Chat l'iléon est moins sensible à l'excitation vagale que le jujénum ? KEWENTER (78) conclue de ses expériences que l'iléon est davantage soumis à l'influence nerveuse sympathique.

3 - ACTIVITE NERVEUSE INTRINSEQUE

Les constituants des plexus intraviscéraux, en particulier celui d'AUERBACH, paraissent actuellement assez complexes. Nous avons essayé de les schématiser (Fig. I-2).

.../...

On trouve imbriquées dans ces plexus, des cellules nerveuses, des fibres parasympathiques et des fibres sympathiques.

a) En ce qui concerne les fibres, certains détails sont intéressants.

L'étude histochimique par fluorescence a montré que la plupart des fibres sympathiques forment un réseau dense autour des cellules ganglionnaires, évoquant des figures synaptiques (* 1) ; quelques unes seulement innervent directement le muscle.

L'inhibition adrénergique de la motilité intestinale est donc indirecte puisque transmise par des neurones parasympathiques.

D'ailleurs, après traitement à la réserpine, la stimulation du sympathique, qui se trouve privé de ses réserves de catécholamines, produit une augmentation de la motilité intestinale.

Quant aux fibres parasympathiques post-ganglionnaires, certaines contiennent peut-être une substance inconnue dont l'existence est suggérée par les récentes expériences d'AMBACHE et coll. (4) (5) (Fig. I - * 2).

b) En ce qui concerne les cellules nerveuses, le fait qu'il y ait dans le plexus d'AUERBACH plus de neurones que de fibres vagues entrantes évoque la présence d'autres éléments (Fig. I - * 3).

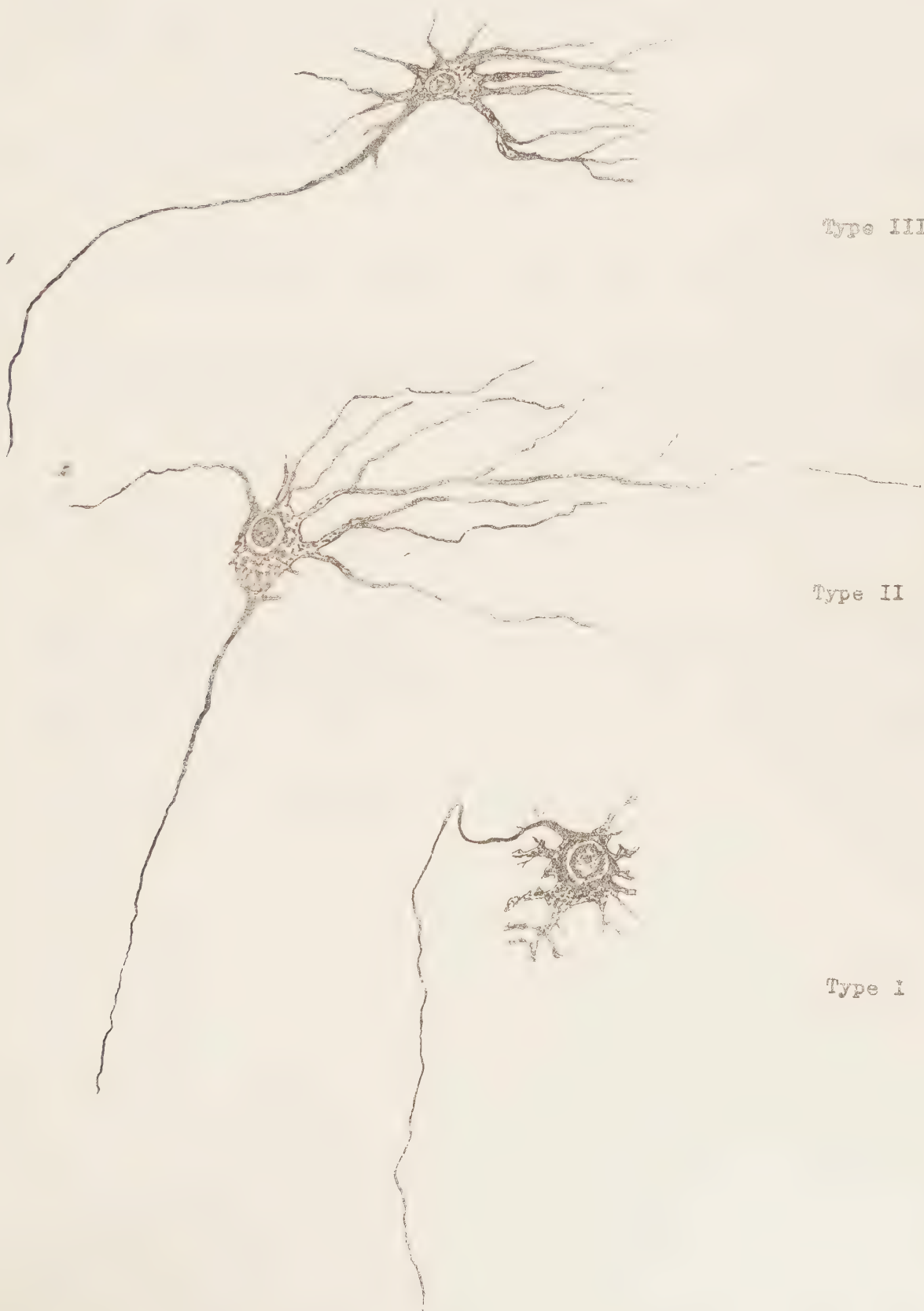
D'ailleurs, depuis longtemps (1899), DOGIEL (39) a décrit dans ce plexus trois types de cellules nerveuses dont il a donné une représentation excellente. Les cellules du type II ont de longs dendrites, celles du type I et III en ont de courts. L'architecture intérieure cellulaire est différente dans chacun (Fig. II - page 13).

Suivant AMBACHE et ZAR (3), les cellules du type II seraient les neurones cholinergiques, tandis que celles du type I et III seraient responsables d'un spasme tétanique qu'on peut créer dans l'iléon de Coraye par stimulation électrique. Ce plexus présente la particularité de résister à l'atropine et aux antihistaminiques.

FIG. II

cellules nerveuses du plexus intestinal

de l'intestin grêle de Cobaye (BOGIEL, 1899)



Il y a, enfin, au niveau des deux plexus du colon de Lapin et de Cobaye, d'après les récents travaux de FURNESS (44), des neurones qui ne sont reliés ni aux nerfs pelviques parasympathiques, ni aux nerfs périvasculaires sympathiques et dont l'action est inhibitrice (Fig. I *3).

C'est à ces neurones que pourrait être attribué le blocage de l'activité musculaire du colon par une stimulation intramurale de fréquence 1 ou 2 par seconde (13) (44).

Il y aurait donc dans les plexus, en dehors des éléments nerveux bien identifiés, des cellules dont l'activité engendre soit l'excitation; soit l'inhibition.

Dans la région des renforcements sphinctériens, existerait un tissu particulier formé d'éléments nerveux qui rappellent le faisceau de His du cœur; il serait peut-être à l'origine des contractions intestinales. Dans cette région, l'innervation sympathique n'a pas de rôle inhibiteur.

MECANISMES PHYSIOLOGIQUES. ROLE DE DIVERSES SUBSTANCES

L'étude des mécanismes de la motilité du tractus gastro-intestinal rencontre deux difficultés essentielles; d'une part, une connaissance insuffisante des structures anatomiques, histologiques et biochimiques, et d'autre part l'intervention dans la motilité d'autres substances que les médiateurs nerveux sympathique et parasympathique.

Nous essayerons de dégager de très nombreuses expériences quelques interprétations tendant à éclaircir ces mécanismes.

.../...

Dans ce but nous examinerons successivement le rôle probable au niveau de l'intestin, des substances suivantes.

l'acétylcholine, médiateur du système nerveux parasympathique.

les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) médiatrices du système nerveux sympathique.

la sérotonine

l'histamine

des substances mal identifiées.

1 - ACETYLCHOLINE

L'intestin contient de l'acétylcholine. Pour les uns, elle serait uniquement d'origine nerveuse, pour d'autres, elle ne le serait que partiellement, comme cela a été trouvé dans le placenta, la rate de Boeuf, et même peut-être le cœur. Cette acétylcholine non nerveuse serait, ici, libérée par la sérotonine (Fig. I *4).

Libération d'acétylcholine

Un fragment d'intestin (en particulier l'iléon de Cobaye) placé dans une solution physiologique relâche progressivement de l'acétylcholine, davantage après traitement par un anticholinestérasique. Cette libération d'acétylcholine se traduit par une augmentation de tonus.

Toutes les parties du tractus gastro-intestinal peuvent synthétiser l'acétylcholine, mais l'intestin grêle est le plus actif (Fig III-1, page 25). Parmi les espèces, c'est celui de Cobaye qui en contient le plus, et qui en relâche le plus (75) (102)

Il n'y a pas de gradient de production d'acétylcholine par la muqueuse le long de l'intestin ; mais on ne sait pas s'il y a ou non un gradient de libération.

.../...

L'activité musculaire active cette libération, tandis que des facteurs divers influent (refroidissement - faibles doses de morphine - cocaïne → augmentation - diminution des ions Mg).

La stimulation électrique d'un fragment d'iléon a révélé deux mécanismes de libération de l'acétylcholine : l'un se manifeste aux basses fréquences, l'autre aux fréquences élevées et augmente avec la fréquence. La morphine supprime le premier, le second.

En outre, la quantité d'acétylcholine libérée est augmentée par la réserpine ou la guanéthidine. La quantité d'acétylcholine libérée dans ces conditions est diminuée par l'adrénaline ou la noradrénaline. On peut conclure que, normalement, la libération d'acétylcholine dans le plexus d'ALERP est contrôlée sous le contrôle du médiateur sympathique relâché dans le plexus, ce qui confirme les dispositions nerveuses que nous avons signalées. (Fig. 1-4) (101).

Libération de l'acétylcholine

L'action excitante de l'acétylcholine est bien connue. Mais des données ont révélé l'intervention d'un processus sympathique certain, comme le montrent les expériences suivantes.

En présence de scopolamine l'iléon de Rat se relâche sous l'effet de l'acétylcholine. Cette relaxation est bloquée par la réserpine et par les inhibiteurs adrénergiques α et β , mais non les ganglioplégiques (102).

Sur le taenia coli de caecum de Cobaye, HOBINGER et coll. (66) et ADRON (1) montrent d'une part, que la scopolamine transforme la contraction produite par l'acétylcholine en relaxation ou en réponse biphasique (relaxation puis contraction). D'autre part, l'acétylcholine peut produire une inhibition passagère du tonus, qui est diminuée par les ganglioplégiques et par les inhibiteurs adrénergiques α et β .

L'action de l'acétylcholine apparaît donc comme composée de deux phases, et non nul inapparentes, que l'antagonisme de la scopolamine fait apparaître, la relaxation pourrait faire intervenir un mécanisme adrénergique.

Le récepteur

Le récepteur d'acétylcholine n'est pas connu n'ayant pas été isolé à l'état pur (on a isolé une sialoprotéine) (64). Sa nature pourrait être précisée par l'étude de la structure des antagonistes de l'acétylcholine. Une analogie de formule peut expliquer le blocage, mais on doit actuellement considérer beaucoup plus souvent que l'antagonisme dépend de la présence d'autres sites récepteurs au voisinage du site récepteur cholinergique (32).

TSCHOPE et ZIEGLER (118) ont pu préciser le nombre de récepteurs spécifiques dans l'iléon de Cobaye.

CATÉCHOLAMINES

Les catécholamines sont abondamment présentes dans l'intestin de Rat, de Cobaye, de Lapin. Elles sont localisées dans les deux plexus surtout celui d'AUERBACH au niveau de fibres, de cellules et de plagues.

Le taux de noradrénaline décroît du duodénum au caecum où il s'élève à un niveau (80).

Sites récepteurs

On a identifié dans l'intestin des sites α et β définis par AHLQUIST, l'hypothèse d'un site particulier δ n'a pas été retenue (32) (33).

L'adrénaline et la noradrénaline n'ayant en général qu'un seul effet relaxant sur l'intestin, les deux sortes de récepteurs doivent donc répondre de la même manière.

Leur activation se traduit par une inhibition des mouvements ou du tonus comme cela a été montré chez le Lapin (32), le Cobaye (20), le Chien et le Rat (89) et l'Homme (22).

Le blocage de ces récepteurs confirme leur rôle dans la relaxation intestinale.

Des inhibiteurs α (dihydroergotamine, phénoxybenzamine) diminuent l'effet relaxant de la noradrénaline et annulent celui de sympathomimétiques comme la néosynéphrine, l'éphédrine, le métaraminol (68) (89).

Un inhibiteur β , le pronéthanol, inhibe l'activité spontanée de l'intestin grêle et du colon (Rat, Souris, Cobaye, Lapin). Sur l'iléon de Rat, il inhibe la relaxation produite par stimulation intramurale ou périvasculaire (*). Il s'oppose à la relaxation provoquée par l'isoprénaline, mais non par la noradrénaline (1).

Enfin, l'abolition totale de l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline sur l'iléon de Chien n'est obtenue que par l'emploi simultané d'un inhibiteur α et d'un inhibiteur β (89).

L'intervention des sites α et β dans la relaxation semble donc prouvée.

Cependant une critique a été faite à l'emploi d'inhibiteurs β tels que le pronéthanol et le propranolol en raison de leurs propriétés anesthésiques locales importantes qui pourraient fausser l'interprétation de leur effet inhibiteur. Il faut reconnaître que le pronéthanol a été trouvé inhiber plus ou moins l'effet de diverses

(*) - Voir p. 46 la signification de ces stimulations.

a) Vitesse de réponse

La rapidité ou la lenteur de la réponse inhibitrice, remarquée par MUJIC (110) ont été étudiées sur l'intestin isolé de Lapin par BOWMAN (111).

La néosynéphrine, type des excitants α , produit une inhibition rapide, passagère malgré la présence de la drogue, et elle est suivie d'un sursaut de contraction au lavage.

L'isoprénaline, type des excitants β , produit une inhibition lente, qui se manifeste tant que la drogue est présente, et n'est pas suivie d'un sursaut de contraction au lavage.

La différence de rapidité avec laquelle se manifestent ces effets s'expliquerait par la localisation des sites récepteurs : les sites α sont localisés essentiellement sur la membrane cellulaire, tandis que les sites β sont localisés à l'intérieur de la cellule (20) (74).

En effet, l'action inhibitrice s'exerçant en α est antagonisée par des stabilisants de membranes : quinidine, procaine (la quinidine a même été considérée comme bloquant les récepteurs α). La réponse inhibitrice β , au contraire, est insensible aux stabilisants de membranes, donc ne dépend pas d'un changement de perméabilité membranaire.

Dans ces conditions, la réponse α résulterait d'une hyperpolarisation provoquée par une augmentation de perméabilité aux ions Ca^{2+} (tandis que s'il s'agit d'une hyperpolarisation par excitation β , elle est secondaire à une action intracellulaire).

Le mécanisme biochimique de l'effet α concerne très probablement l'ATP membranaire qui produit, lui-même, une inhibition bloquée par les stabilisants membranaires. Son taux s'élève dans le taenia coli de Cobaye en même temps que l'adrénaline produit une inhibition.

L'effet β serait secondaire à l'activation de l'adénylcyclase membranaire par l'augmentation d'ATP cyclique. D'ailleurs cette action est semblable à celle d'un excitant β . Enfin un aspect de l'action de la chlorazoline et de l'imidazol sur l'intestin est en accord avec cette interprétation (112).

La stimulation du système sérotoninergique par l'application au niveau des terminaux de la sérotonine (5-HT) et de l'adrénaline (A) sur le tégument cutané.

L'adrénaline provoque la relaxation de l'utérus, mais n'augmente pas la motilité du système sérotoninergique. En présence de la sérotonine, l'adrénaline provoque une contraction de l'utérus en l'absence de la sérotonine.

L'adrénaline provoque une contraction de l'utérus en l'absence de la sérotonine.

La stimulation du système sérotoninergique par l'application au niveau des terminaux de la sérotonine (5-HT) et de l'adrénaline (A) sur le tégument cutané provoque une contraction de l'utérus. La stimulation du système sérotoninergique par l'application au niveau des terminaux de la sérotonine (5-HT) et de l'adrénaline (A) sur le tégument cutané provoque une contraction de l'utérus. La stimulation du système sérotoninergique par l'application au niveau des terminaux de la sérotonine (5-HT) et de l'adrénaline (A) sur le tégument cutané provoque une contraction de l'utérus. La stimulation du système sérotoninergique par l'application au niveau des terminaux de la sérotonine (5-HT) et de l'adrénaline (A) sur le tégument cutané provoque une contraction de l'utérus.

La stimulation du système sérotoninergique par l'application au niveau des terminaux de la sérotonine (5-HT) et de l'adrénaline (A) sur le tégument cutané provoque une contraction de l'utérus.

En conséquence, l'activation de la phosphorylase s'accompagne d'une contraction, et dans les deux cas, l'effet mécanique prévaut sur l'effet relaxant.

1. Stimulation différentielle

La stimulation du système sérotoninergique par l'application au niveau des terminaux de la sérotonine (5-HT) et de l'adrénaline (A) sur le tégument cutané provoque une contraction de l'utérus.

La réponse du duodénum de Rat à l'action relaxante de trois amines est inhibée (+) par la présence d'inhibiteurs métaboliques.

	Adrénaline	Néosynéphrine	Isoprénaline
KCN	+		++
Antimycine A	+		++
Malonate de sodium	+	+	
Amobarbital	+	+	++

Le malonate de sodium peut donc être considéré comme potentialisant uniquement l'effet α ; le cyanure et l'antimycine A, l'effet β ; et l'ammobarbital les deux effets.

Ce test pourrait servir, selon son auteur, à rechercher la spécificité des deux sites.

LUM et coll.(92) différencient les deux sites par action du froid.
WEISBRODT et coll. (128) par la variation du potassium.

c) Aspect de la réponse

Nous avons signalé le sursaut de contraction après excitation des sites α .
On a cherché à l'expliquer.

Deux hypothèses ont été émises :

- soit une désensibilisation des récepteurs α et une surcompensation par dépolarisation de rebond de la membrane, qui a été hyperpolarisée pendant l'inhibition (12) (13) (42).
- soit l'existence de deux réponses opposées lorsque les récepteurs α sont stimulés : une réponse primaire inhibitrice masquant partiellement une réponse secondaire, plus lente mais plus résistante.

Mais il n'est pas possible de dissocier expérimentalement les deux réponses. Les drogues modifiant l'une, modifient aussi l'autre. L'effet stimulant secondaire paraît donc bien être une conséquence de l'inhibition.

relaxant des catécholamines

On connaît une exception à l'effet relaxant des catécholamines, c'est l'effet du segment terminal de l'iléon de Cobaye isolé par l'adrénaline. On a signalé cette exception pensant qu'il s'agissait d'une action directe, indépendante des éléments nerveux.

D'autre part, il y a le cas de l'intestin des Poissons Elasmobranches, sous l'effet de la noradrénaline et surtout de l'adrénaline.

Récemment GUIMARAES (58) a obtenu une action contracturante des catécholamines sur l'estomac de Cobaye.

L'estomac de Cobaye dont le tonus est surelevé artificiellement par un agent contracturant (carbaminoylecholine, histamine, BaCl_2) répond à l'adrénaline et la néosynéphrine par une contraction se traduisant dans une courbe tonométrique classique.

Le blocage des sites α empêche cette excitation, prouvant ainsi qu'elle est indirecte.

Cette interprétation est confirmée par les expériences de GAGNON (47) sur l'intestin isolé de Rat. Un inhibiteur β récent, l'oxprénolol, transforme l'effet relaxant de l'adrénaline et de la noradrénaline en une contraction. (Dans cette expérience curieusement, l'adrénaline se montre la plus contracturante et la noradrénaline la moins contracturante).

On ne peut s'empêcher de rapprocher cette excitation du suraigu de l'effet inhibiteur. On se demande, comme GUIMARAES, s'il n'y a pas deux sortes de sites favorisant la relaxation, l'autre l'inhibition ?

Ajoutons enfin, pour mémoire, que dans l'efficacité de la stimulation des nerfs sympathiques ou dans celle des plexus laminaires, on ne doit plus considérer seulement le rôle des sites récepteurs, mais il faut tenir compte d'un aspect assez nouveau bien mis en évidence par I. (111) et plus récemment par SACHS et coll. (112) sur le d'énun de Rat.

Le médiateur sympathique libéré au niveau des terminaisons nerveuses, du côté des plexus laminaires lorsqu'elles arrivent au plexus, peut être capté soit par le tissu nerveux ("uptake 1"), soit par le tissu extraneuronal ("uptake 2"), et y subissent soit différents effets. Cette captation, évidemment, modifie l'activité immédiate et laisse entrevoir d'intéressantes perspectives sur les relations existant entre les récepteurs et les lieux de captation (33).

3 - 5-HYDROXYTRYPTAMINE (SÉROTONINE)

Une étude générale de la sérotonine a été publiée en 1966 (60) mais c'est dans les travaux de TISSARI (117) et de PENTILLA (105) qu'on trouve les données les plus récentes concernant la sérotonine intestinale.

La sérotonine a été découverte dans l'intestin par ERSPAMER qui lui a donné le nom d'Entéramine. La plus grande partie est localisée dans les cellules entérochromaffines situées dans la muqueuse, particulièrement abondantes dans le duodénum et diminuant progressivement le long de l'intestin. Il est possible qu'il y ait en une petite quantité de sérotonine dans les couches musculaires (Fig III-1, page 2).

Les différences de concentration sont illustrées par la Figure III.2. La présente, curieusement, une illustration du taux de sérotonine intestinal au cours de son développement.

Figure 1. Concentration of serotonin (5-HT) in various tissues of the rat (mg/g wet weight).

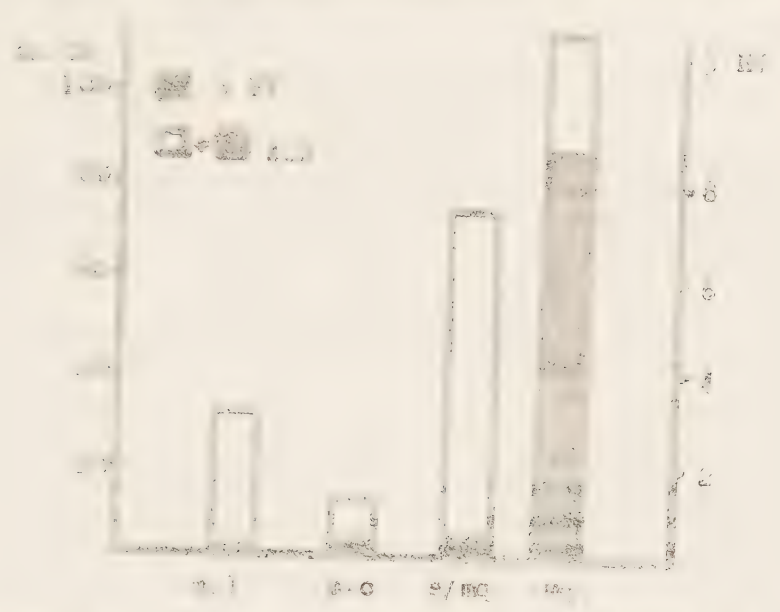


Figure 1. Concentration of serotonin (5-HT) in various tissues of the rat (mg/g wet weight).
 brain (mg/g wet weight), heart (mg/g wet weight), lung (mg/g wet weight), liver (mg/g wet weight), kidney (mg/g wet weight), spleen (mg/g wet weight), muscle (mg/g wet weight), blood (mg/g wet weight).

Figure 2. Concentration of serotonin (5-HT) in various tissues of the rat (mg/g wet weight).



Figure 2. Concentration of serotonin (5-HT) in various tissues of the rat (mg/g wet weight).
 brain (mg/g wet weight), heart (mg/g wet weight), lung (mg/g wet weight), liver (mg/g wet weight), kidney (mg/g wet weight), spleen (mg/g wet weight), muscle (mg/g wet weight), blood (mg/g wet weight).

Libération de sérotonine

La libération de la sérotonine est liée au péristaltisme. La stimulation parasympathique augmente l'un et l'autre, tandis que la stimulation sympathique les diminue.

Cependant, on considère actuellement que la sérotonine n'est pas le médiateur du péristaltisme, elle en serait plutôt la conséquence.

En effet, la sérotonine libérée in vivo quitte l'intestin et passe dans le sang. D'autre part, la réserpine qui augmente le péristaltisme et qui provoque la diarrhée augmente la libération d'acétylcholine, mais diminue celle de la sérotonine. Dans l'iléon de Cobaye la quantité de sérotonine libérée par l'acétylcholine, qui déclenche le péristaltisme est diminuée par l'atropine ou l'hexaméthionine (13).

Il n'en reste pas moins, qu'appliquée sur la muqueuse d'un fragment d'ileum jéjunum dénervé, elle produit une augmentation de la motricité, et qu'appliquée sur un fragment intestinal, elle produit en général une augmentation de l'amplitude des mouvements et du tonus.

BELESLIN et VARAGIO (14) ont supposé que la sérotonine pourrait augmenter les impulsions sensorielles venant des récepteurs muqueux dans le premier cas, et faciliter la transmission ganglionnaire dans le second cas.

Une relation avec l'acétylcholine apparaît ainsi nettement. On a pu prouver que la sérotonine peut provoquer un relâchement d'acétylcholine.

Caractéristiques des effets de la Sérotonine

a) Tachyphylaxie

L'effet excitant est passager ; survient ensuite un état de tachyphylaxie. Si on répète les essais, les résultats ne sont pas fidèles.

Les observations traduisent un phénomène de tachyphylaxie qui a été maintes fois signalé aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

Pour l'éviter *in vitro*, certaines ont pu être évitées en évitant la préparation entre deux crises de tétanie entre deux doses de 1 mg. (119). Il n'y parviennent qu'en l'abaissant à 0,1 mg. d'acétylcholine (119). La sérotonine, (21) (57) (119).

Effets de la sérotonine

La première dualité se manifeste quant aux effets de la sérotonine que nous venons de voir : d'un côté, une action excitante du tonus et du péristaltisme, parfois en occulte une action inhibitrice du péristaltisme (*in vivo* et *in vitro*).

L'effet stimulant est attribué aux faibles doses, l'effet inhibiteur aux fortes doses. L'effet dépendrait de la concentration locale dans la muqueuse des récepteurs sensoriels muqueux et peut-être d'autres structures associées au réflexe péristaltique.

Une seconde dualité apparaît dans l'action stimulante elle-même. Ici aussi, on doit distinguer l'effet de doses qualifiées faibles et l'effet de doses qualifiées fortes.

En effet, certaines drogues manifestent un antagonisme important (procaïne cocaïne), ou partiel (hexamethonium) vis-à-vis de l'effet de fortes doses de sérotonine, tandis qu'elles sont inefficaces vis-à-vis de faibles doses (119).

D'autre part, l'effet excitant de la sérotonine est potentialisé par les anticholinestérasiques, comme l'effet de l'acétylcholine, qui est potentialisé à 50 % par l'atropine qui abolit totalement l'effet de l'acétylcholine.

Toutes ces observations signifient que la sérotonine doit exercer ses effets en des lieux différents.

Sites récepteurs

Dès 1953, GADDUM a trouvé que la sérotonine et la tryptamine avaient les mêmes récepteurs dans l'iléon de Cobaye (45).

En effet, de fortes doses de sérotonine désensibilisent un fragment d'intestin vis-à-vis d'elle-même et vis-à-vis de la tryptamine et, réciproquement, de fortes doses de tryptamine désensibilisent vis-à-vis de la sérotonine. Mais le fragment continue à se contracter par l'histamine.

De plus, l'action de la tryptamine ressemble à celle de la sérotonine elle produit une contraction passagère de l'iléon de Cobaye, puis un relâchement avec apparition ou augmentation des contractions spontanées (41).

L'existence de deux sortes de récepteurs a été suggérée par GADDUM et PICARELLI (46) pour expliquer que des substances telles que des dérivés de l'ergot soient des puissants antagonistes de la sérotonine dans certains tissus (utérus de Rat, oreille de Lapin) et ne le soient que faiblement dans l'iléon de Cobaye.

Par ailleurs, le fait que l'action spasmogène de la sérotonine sur l'iléon de Cobaye soit partiellement mais non totalement antagonisée par la morphine conduit aussi GADDUM et PICARELLI (46) à proposer deux sortes de récepteurs dans l'iléon de Cobaye.

Récepteur M : Le récepteur M est bloqué par la morphine. Il se trouve dans les ganglions nerveux et les fibres nerveuses. Son intervention provoque une libération d'acétylcholine. Il est sensible à l'atropine et à la cocaïne.

Récepteur D : Le récepteur D est bloqué par la dibenzylène (phénoxybenzamine). Il se trouve dans le muscle lisse.

En exerçant son action sur les récepteurs M qui sont situés sur les ganglions parasympathiques intramuraux, la sérotonine peut fort bien comme d'habitude agir agissant à ce niveau (acétylcholine, nicotine), exercer un effet stimulant à "faible dose", et un effet inhibiteur à "forte dose".

C'est ce que traduisent l'effet inhibiteur du péristaltisme qu'on observe parfois une partie de l'effet stimulant habituel. L'autre partie de l'action excitante de la sérotonine est due à l'intervention des sites D. (46) (99).

L'action excitante de la sérotonine résulterait donc de deux mécanismes :

- l'un indirect, nerveux, par stimulation des ganglions parasympathiques et des muscles (surtout à "hautes doses"). Il s'ensuit une libération d'acétylcholine.
- l'autre direct, s'exerçant sur les fibres musculaires (surtout à "faibles doses").

La localisation des deux sortes de récepteurs est toutefois discutée. Certains pensent qu'ils se trouvent tous deux sur des éléments nerveux, mais reconnaissant qu'une partie de l'action de la sérotonine ne fait pas intervenir l'acétylcholine (72).

Actuellement, on ne peut pas préciser davantage le mécanisme d'action de la sérotonine au niveau de l'intestin, d'autant plus que l'iléon de Cobaye serait la seule partie de l'intestin contenant sûrement les deux sortes de sites.

Notons enfin, que les récepteurs de la sérotonine sont concernés dans l'action excitante des amines sympathomimétiques, comme nous le verrons.

4-HISTAMINE

On ne connaît pas le rôle de l'histamine au niveau de l'intestin. On la rencontre dans tout le tractus gastro-intestinal, où elle est plus abondante dans la couche muqueuse que dans la couche musculaire.

Elle est métabolisée par deux enzymes : la diamine oxydase (DAO) et l'histamine-N-méthyltransférase (HMT) dont la répartition varie avec la région intestinale et avec les espèces.

Parmi les travaux publiés depuis l'important ouvrage sur l'histamine paru en 1966 (60), nous en retiendrons les plus récents.

Répartition gastro-intestinale

La distribution de l'histamine dans le tractus gastro-intestinal des espèces animales a été donnée par KIM et coll. (79). Nous citons leurs résultats qui apportent des données numériques intéressantes. On remarquera, en particulier, le taux très élevé de l'histamine chez le Chien, et le taux extraordinairement faible dans l'intestin du Lapin. (tableau p. 31)

Sites récepteurs

Plusieurs tentatives ont été faites pour définir les caractéristiques structurales des récepteurs de l'histamine, de l'iléon. Il est possible qu'il y ait en ce lieu formation d'histamine-adénine-dinucléotide (HAD) à partir de nicotinamide-adénine-nucléoside (NAD).

On a cherché à différencier le récepteur de l'histamine de celui de l'acétylcholine. (50) (51)

D'une part, on connaît la sensibilité très différente des deux sortes de sites vis-à-vis de l'atropine. On diminue l'écart des sensibilités en remplaçant le groupement hydroxyle de l'atropine par un H : l'affinité sur site d'acétylcholine est réduite à 1/100 de sa valeur, tandis que celle du site d'histamine devient 8 fois plus grande (27).

TAUX D'HISTAMINE EN g/g

DANS L'ESTOMAC ET L'INTESTIN DE DIVERSES ESPECES ANIMALES

(KIM et COLL.1969)

	COBAYE	LAPIN	SOURIS	RAT	CHAT	CHIEN
ESTOMAC						
Région glandulaire	6,4	7	17	10,4,	18,3	106
Région pylorique	6	5,7	13	54,2	18,3	59
INTESTIN GRELE(3parties égales)						
Proximal	21,4	2	0,9	9,2	10	47
Moyen	18,2	1,6	0,8	8,8	8,3	39
Distal	12,8	2,1	0,8	10	10	32
Caecum	7,9	4,5				
GROS INTESTIN(2parties égales)						
Proximal	4,3	4,7	0,8	9,3	11,7	20
Distal	4,7	3,8		9,3	6,3	23

D'autre part, la nature des acides aminés entrant en jeu dans les deux sites ne serait pas la même. AREZZINI et coll. (7) ont trouvé sur iléon de Cobaye, que la liaison à des résidus aromatiques -OH oriente sur les sites de l'acétylcholine, tandis que la liaison aux groupements SH, NH₂, COOH, imidazole, conditionne l'action aux sites histaminiques.

En fait, il y aurait au moins deux sortes de récepteurs de l'histamine sur les muscles lisses (8).

Dans l'iléon de Cobaye, et les bronches, se trouverait un site appelé H₁ où l'action stimulante de l'histamine est antagonisée de façon spécifique par les antihistaminiques. Dans l'estomac et l'utérus existerait un autre site H₂ sur lequel les antihistaminiques ne manifestent pas d'antagonisme spécifique. Bien que l'histamine ait dans l'estomac une action stimulante de la sécrétion, et sur l'utérus une action inhibitrice, il s'agirait sans doute du même site, car il y a une corrélation entre les deux effets.

S'il existe vraiment plusieurs sortes de récepteurs, on peut espérer découvrir les antagonistes spécifiques de chacun d'eux.

5 - SUBSTANCES MAL IDENTIFIÉES

D'autres substances que celles qui ont été citées interviendraient peut-être aussi dans la motricité intestinale.

Nous citerons la substance P et le "Darmstoff". Ce dernier a été supposé être un médiateur excitant postganglionnaire résistant à l'atropine.

Faudrait-il l'identifier à l'adénosine triphosphatase ou un autre ? On a tout récemment considéré comme le médiateur des neurones inhibiteurs de l'intestin (SACHELL et coll. inédit d'après BURNSTOCK) (24) ?

ACTIONS PHARMACOLOGIQUES SUR L'INTESTIN

Les substances modifiant la motilité intestinale dans le sens d'une activité ou d'une inhibition, présentent soit un intérêt thérapeutique, soit, très souvent, un intérêt expérimental : leur usage aide à progresser dans la connaissance des mécanismes de la motilité.

Affinité et activité

On distingue deux aspects dans l'action des drogues en se basant sur le concept admis qu'une substance n'est active qu'autant qu'elle possède une affinité pour le site récepteur dont dépend l'activation de l'organe.

En ce site récepteur, la substance manifeste ou non une capacité d'activation de l'organe. Elle est dite ayant une activité intrinsèque dans le premier cas, elle est AGONISTE ; n'ayant pas d'activité intrinsèque dans le second, elle est ANTAGONISTE (du fait de son occupation du site récepteur).

Les sympathomimétiques (agonistes) au contraire de l'intestin, exercent un effet relaxant.

1) L'activité intrinsèque d'un système nerveux est inhibée à dose suffisante. On observe une inhibition de la motilité intestinale dans le cas de la nicotine.

Par exemple, l'éphédrine (qui est un agoniste) agit en moyenne plus de 40 % de ces mouvements. L'effet est 0,4.

Un antagoniste a évidemment une constante d'activité nulle.

b) L'affinité est définie pour un agoniste par :

$p D_2$ = log. négatif de la concentration molaire qui donne 50 % d'inhibition du péristaltisme.

L'affinité pour un antagonisme est définie par :

$p A_2$ = log. négatif de la concentration de l'antagoniste qui donne un effet tel qu'une concentration double d'agoniste est nécessaire pour produire le même effet qu'en absence d'antagoniste.

Ces expressions sont nécessaires pour préciser si un effet antagoniste est spécifiques ou non, pour choisir des doses convenables pour les expériences, pour provoquer ou au contraire prévenir des compétitions.

Voici à titre comparatif les caractéristiques de l'action sur jéjunum de Lapin isolé de 3 sympathomimétiques directs (110)

Constante d'activité intrinsèque	1		
$p D_2$	7,8	7,2	6,3
Affinité relative	100	12	4

L'iléon de Cobaye a été proposé pour établir l'affinité des drogues (127).

Les nombreuses publications concernant l'action sur l'intestin des substances intervenant au niveau du système nerveux, et les deux excellentes revues de VAUGHAN WILLIAMS en 1954 (125) et de KOSTERLITZ et LEES en 1964 (83) complétées par des publications d'ordre général (108) (122) nous permettent d'indiquer seulement ici quelques données expérimentales récentes.

Action des sympathomimétiques

En général les amines sympathomimétiques relâchent le tractus gastro-intestinal et inhibent sa motilité, comme les catécholamines naturelles. Mais, comme pour ces dernières, des exceptions ont été constatées. Voici ce que rapportent IMAES et KOHLI (72) qui ont étudié 32 amines sur 3 régions différentes : jéjunum de Lapin, iléon de Cobaye, estomac de Rat.

L'amphétamine et la β -phényléthylamine contractent les segments isolés des 3 régions.

D'autres amines ont une action variable suivant la préparation. La néosynéphrine par exemple contracte l'iléon de Cobaye, relâche le jéjunum de Lapin et produit soit un relâchement, soit une contraction de l'estomac de Rat.

Il n'y a pas de relation apparente entre les structures et la sorte d'activité obtenue. Le résultat dépend nettement de la région, et l'espèce serait également à considérer.

Un autre aspect de l'action des sympathomimétiques vient compliquer nos vues générales de leur action, leur intervention sur les sites de la sérotonine.

VANE (32) pense que les sympathomimétiques provoquent la contraction de l'estomac de Rat agissant sur les récepteurs de la sérotonine. (33) prouve que l'amphétamine contracte l'iléon de Cobaye par action sur ces récepteurs.

Il est possible de différencier les sites à sérotonine des sites adrénergiques par la morphine. En particulier dans la région de l'iléon de Cobaye où l'adrénaline a un effet contracturant, on constate un antagonisme de la morphine vis-à-vis de la sérotonine et de l'amphétamine, et une potentialisation analogue à celle de la cocaïne vis-à-vis de l'adrénaline.

L'action des sympathomimétiques paraît ainsi fort complexe, et expliquerait qu'on trouve toutes proches l'une de l'autre des structures d'imidazolines classées les unes parmi les substances sympathomimétriques (oxyméthazoline, naphthazoline), les autres parmi les substances sympatholytiques (tolazoline, phentolamine) (95).

- La guanéthidine qui exerce une action bloquante sur les effets sympathiques, augmente la libération d'acétylcholine par le plexus d'AUERBACH (126). Pour HAEUSLER et coll. (59) la guanéthidine agirait comme anesthésique local. Enfin, GERKENS et coll. (49) proposent une explication à l'antagonisme guanéthidine - amphétamine, l'amphétamine empêche l'entrée de la guanéthidine dans les nerfs.

- La cocaïne. Son action potentialisatrice des catécholamines ne paraît pas son seul mode d'intervention. On doit aussi envisager une action directe (76).

Action de la réserpine

Le fait que la réserpine vide les stocks de noradrénaline et de sérotonine n'est pas, actuellement, interprété comme une application directe de la réserpine au niveau de l'intestin.

La réserpine produit une augmentation de la libération d'acétylcholine en augmentant la libération d'acétylcholine. (53) (57) (60)

Action de la morphine

La morphine provoque une diminution du transit intestinal en général par inhibition du péristaltisme.

Cette action inhibitrice s'expliquerait, comme nous l'avons dit précédemment (p.28), par une diminution de l'activité parasympathique.

Un autre aspect intéressant de l'action de la morphine est donné par SCHAUHANN (113) qui établit une analogie entre les effets inhibiteurs de la morphine et des catécholamines.

En effet, l'adrénaline et la noradrénaline diminuent le taux de libération d'acétylcholine lors de la stimulation électrique.

De plus, l'inhibition des contractions de l'iléon, provoquées par stimulation, est obtenue par la morphine ou par la noradrénaline, et dans les deux cas les sympathotiques manifestent un même antagonisme.

D'où la suggestion qu'il y a deux mécanismes d'intervention possibles de la morphine : soit une action sur les sites récepteurs des sympathomimétiques, soit une mise en liberté des catécholamines. Il n'est pas possible de répondre actuellement en ce qui concerne l'intestin, mais on sait que la morphine libère l'adrénaline et la noradrénaline des surrénales et du cerveau.

Enfin, pour expliquer l'action contracturante de la morphine à haute dose (concentration entraînant aussi une diminution du transit intestinal) on a supposé qu'elle pourrait libérer de l'histamine dont elle augmente d'ailleurs les effets (101).

On ne sait donc pas comment agit la morphine sur l'intestin. Comme d'autres analgésiques (codéine, héroïne, pétidine... etc.) inhibent l'effet excitant de la stimulation électrique dans l'ordre croissant de leur activité analgésique, PATON (101), proposait d'utiliser ce test intestinal comme test d'analgésie. La nalorphine se conduit d'ailleurs ici comme un analogue de la morphine, et non comme son antagoniste, elle a un effet dépresseur sur l'intestin. Or on sait bien maintenant que la nalorphine a effectivement des propriétés analgésiques, mais faibles.

Une autre remarque de PATON (101), à propos de l'action de la morphine, nous paraît mériter de retenir l'attention. La réaction du système nerveux autonome de l'intestin est celle qui, lorsqu'on examine tous les tissus nerveux périphériques, se rapproche le plus de la réaction du système nerveux central, avec toutefois une moindre complication.

Action de la nicotine

Sur le *teania coli* du caecum de Cobaye, la nicotine exerce 3 sortes d'action (66).

- contraction à faible dose
- relaxation à forte dose, ou après paralysie des voies cholinergiques.
- action biphasique (relaxation brève, puis contraction) ou triphasique (contraction brève - relaxation - contraction marquée).

Il est à noter que l'état de tonus du fragment intervient dans la réponse obtenue (un faible tonus favorise la contraction, un tonus élevé, la relaxation).

La contraction est due à une action sur les ganglions cholinergiques intramuraux. En effet, elle est antagonisée par hexamethonium, tétrodotoxine, anesthésiques locaux.

D'autre part, la réponse à la nicotine est transformée par l'hyoscine : la contraction devient une relaxation ou une réaction biphasique où la contraction peut être plus importante que celle produite en absence d'atropine.

Dans le cas d'une réponse biphasique spontanée à la nicotine, l'atropine augmente la relaxation, tandis que la phase contractive est diminuée ou inaltérée.

Les réactions de la nicotine après atropine sont abolies ou réduites par les mêmes substances que les réactions spontanées.

En ce qui concerne la relaxation, elle s'exercerait aussi d'après AKUBUE (2) sur des récepteurs nicotiniques, puisqu'elle est antagonisée par hexamethonium, tétrodotoxine et anesthésiques locaux.

Mais il y a, en outre, une activation de neurones inhibiteurs intramuraux qu'on peut mettre en évidence après inhibition de l'effet de la nicotine ou la toxine botulinique. Ces neurones inhibiteurs seraient cholinergiques, non adrénergiques suivant d'autres (in 66).

Il faut, enfin, tenir compte d'une action directe possible de la nicotine sur le muscle lisse.

L'effet ganglioplégique de la nicotine est obtenu à dose élevée : on constate une désensibilisation de l'intestin vis-à-vis de la nicotine. Il faut pratiquer des lavages prolongés pour rétablir la sensibilité initiale.

La chlorpromazine produit sur l'intestin isolé de Rat, une brève élévation du tonus, puis une chute qui s'accompagne d'une diminution d'amplitude des mouvements aboutissant à une immobilité totale. (114).

Cette action de la chlorpromazine est corrigée par l'addition préalable de sorbitol ou de sérotonine et ces deux actions se renforcent. Comme le sorbitol augmente par lui-même le tonus de l'intestin (114) il est possible qu'il agisse en libérant la sérotonine.

Chez l'Homme, la chlorpromazine a produit des dilatations du colon après traitement prolongé. Cet effet n'a pas été retrouvé chez le Rat, la sérotonine ayant été soupçonnée d'intervenir dans le trouble intestinal signalé. Sur le même animal a été suivi chez l'animal. Effectivement, la chlorpromazine provoque une dilatation, mais pas de dilatation intestinale. Ce n'est donc vraisemblablement pas la sérotonine qui intervient dans le développement du megacolon.

II^{ème} P A R T I E

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

L'étude pharmacologique de l'intestin peut être envisagée sous plusieurs aspects suivant les moyens d'investigation choisis, mais les modifications de la motilité sont certainement l'expression la plus courante de la réaction de l'intestin.

Les observations sont faites in vitro, plus rarement in vivo, sous l'effet d'une drogue, ou sous l'influence de stimulations électriques qui mettent en jeu les mécanismes de la motilité.

Définition expérimentale du tonus intestinal

Lorsqu'on parle d'un muscle, une notion est importante, c'est celle du tonus, c'est-à-dire de l'état de tension. Elle apparaît dans de nombreux travaux (1) (2) (26) (29) (61) (68) (78).

Pour un fragment intestinal isolé, le tonus est l'état de tension où il se trouve quand il est convenablement équilibré. C'est par rapport à cet état, qu'on apprécie les effets relaxant et inhibiteur ou contractant et excitant.

Il est évident que le tonus peut varier considérablement d'une préparation à une autre, et de ce fait la résistance du fragment à un étirement ou à une contraction en dépendra.

C'est ainsi que, sur le caecum de Cobaye, l'action contracturante de l'acétylcholine est inversement proportionnelle au tonus, et l'effet de la nicotine est contracturant sur tonus bas, relaxant sur tonus élevé (66).

Pour repérer l'état de tonus, des définitions assez voisines ont été données par BURNSTOCK et al. (67) et par HUBBARD et coll. (68), en examinant des préparations de caecum de Cobaye :

tonus bas : mouvements pendulaires rapides, réguliers de grande amplitude.

tonus moyen : mouvements irréguliers, relativement lents. Souvent des phases passagères d'activité spontanée plus rapide.

tonus élevé : mouvements très lents, très irréguliers.

Pour apprécier le tonus, on a proposé une méthode indirecte, à savoir l'amplitude de la relaxation produite par les catécholamines (26). On définit le tonus par la relaxation produite par une dose supramaxima d'adrénaline (78) ou d'isoprénaline (68).

Pour éviter cette interférence gênante de l'état de tonus dans les résultats expérimentaux, certains (1) (2) (6) (58) l'ont élevé artificiellement par addition préalable d'une substance excitante (histamine, carbaminoylcholine, BaCl_2 , KCL). —

Il s'ensuit, comme autre avantage, une sensibilisation à tout effet relaxant.

M E T H O D E S D' E T U D E

MATERIEL ANIMAL UTILISE

1- Animaux utilisés

Beaucoup de travaux portent sur l'intestin de Cobaye. On a utilisé fréquemment le Rat, le Lapin, plus rarement le Chat et le Chien et encore moins la Souris.

Quelques recherches ont été faites sur des fragments d'intestin humain (22) (37).

2- REGIONS INTESTINALES

Les prélèvements sont parfois indiqués simplement comme appartenant à l'intestin grêle ou au colon. Très souvent cependant, il est précisé qu'il s'agit du duodénum, du jéjunum, de l'iléon ou du caecum.

Rarement, la localisation exacte est donnée par la distance à partir de l'estomac, ou de la jonction iléo-caecale, à laquelle le prélèvement a été fait.

Ces précisions ne sont pas à négliger, pour deux raisons

D'abord, en raison de la longueur de l'intestin. Les mensurations moyennes que nous avons faites sur les animaux que nous utilisons nous ont donné les longueurs suivantes exprimées en cm :

	Rat	Souris
Intestin grêle.....	122	50
Appendice iléo-caecal.....	4	2.3
Caecum.....	140	3

C'est dire que ce qu'on appelle duodénum, jéjunum et iléon représentent chacun une longueur notable. S'il y a des diversités dans la réponse d'un fragment de duodénum ou de jéjunum suivant sa place, on ne l'a pas. C'est pourquoi, nous avons souvent fait figurer dans nos expériences la distance à laquelle les fragments de 2,5 cm de longueur étaient prélevés, soit à partir de l'écum, soit à partir du caecum.

Ensuite, il y a une différenciation intestinale que nous illustrerons par quelques observations :

On a établi une relation entre la force propulsive de l'intestin qui va en diminuant du pylore à l'iléon et l'intensité du métabolisme qui va en décroissant (92).

La sensibilité de l'intestin de Rat ou de Cobaye à l'adrénaline et à l'acétylcholine augmente du duodénum à l'iléon terminal (34).

Il y a un gradient d'innervation et de desmodulinogène (111).

Il y a des concentrations différentes, le long de l'intestin, de sérotonine (80) (105), catécholamines (80), histamine (79).

La libération du potassium est le long de l'intestin grêle de Cobaye, la région la plus pauvre étant la région duodénale.

Si bien qu'on se trouve dans un domaine confus où les résultats contradictoires nous paraissent tenir en partie aux conditions expérimentales très diverses et à la portion intestinale étudiée. Nos essais de stimulation en sont une preuve (p.66).

L'iléon est utilisé en général sous forme d'un fragment isolé comme le duodénum ou le jéjunum.

Parfois, on prélève la couche musculaire longitudinale de l'iléon de Cobaye. PATON et ZAR ont préconisé l'emploi de cette portion d'iléon qui présente l'avantage de pouvoir être utilisée soit avec son innervation, soit après l'élimination de cette innervation, car il est possible d'en détacher le plexus d'Auerbach attenant. (102).

Dans l'iléon de Cobaye, il a été remarqué, comme nous l'avons dit (p. 23) que la portion distale répond à l'adrénaline par une contraction et non une relaxation. C'est pourquoi certains auteurs ont bien précisé la distance à laquelle ils prélevaient la portion étudiée.

Quant au caecum, il est bien particulier. Il est extraordinairement développé chez le Lapin, et aussi chez le Cobaye.

Un grand nombre de recherches les plus récentes sont effectuées sur le "taenia coli" languette longitudinale qui parcourt le colon et le caecum en particulier.

Enfin, plus rarement, on a utilisé le rectum. HUKOVIC et SOMOGIL (69) indiquent que le rectum innervé isolé de Rat ou de Souris peut être utilisé, comme l'a déjà été celui de Cobaye.

TECHNIQUES

1 - TECHNIQUE DE L' "INTESTIN ISOLE"

Cette technique est classique.

Nous indiquerons ultérieurement nos conditions opératoires.

L'INTESTIN ISOLE AVEC STIMULATIONS ELECTRIQUES

Il y a plusieurs manières de soumettre un fragment intestinal à une stimulation électrique. On peut provoquer l'excitation soit directement sur le muscle intestinal, soit par les nerfs arrivant à l'intestin (Fig. IV, p.47).

a) Stimulation du muscle

- La stimulation se fait par un champ électrique créé extérieurement. Les électrodes sont placées dans le bain de part et d'autre du fragment,

soit aux extrémités sous forme de 2 anneaux en Pt autour des fils de suspensions (Fig. IV - 1) (62).

soit latéralement (102).

Cette stimulation par champ a été utilisée en particulier par AMBACHE et coll. (4) pour le muscle longitudinal de l'iléon de Cobaye obtenu en "épluchant" l'iléon. Il se présente alors sous forme d'un feuillet transparent et nacré qui est placé entre deux électrodes de Pt parallèles.

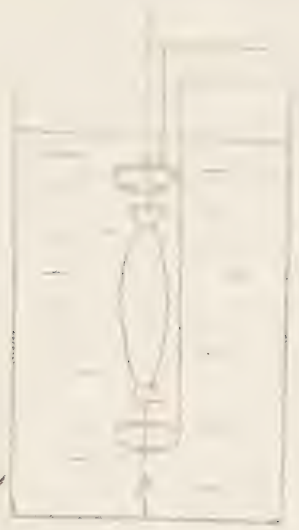
- La stimulation est faite au niveau du fragment intestinal lui-même.

Elle est dite longitudinale lorsque les électrodes sont placées aux extrémités (102).

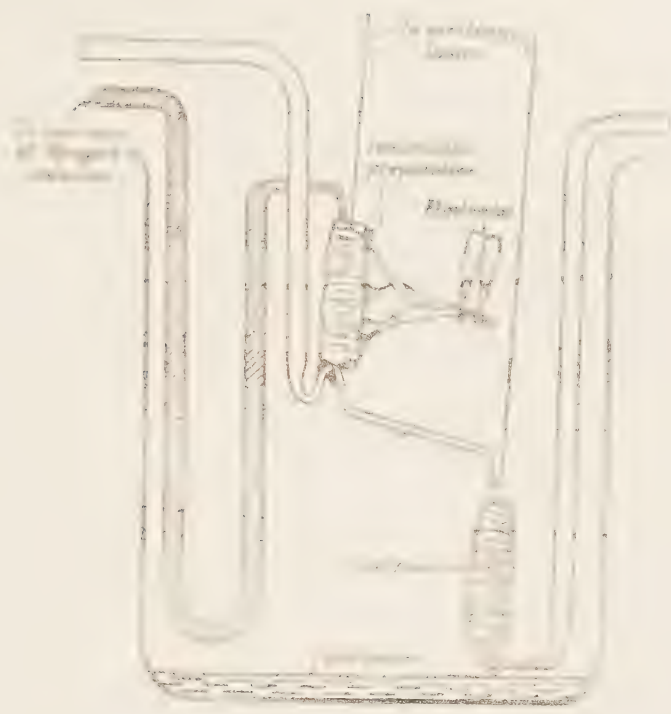
Plus fréquemment, on utilise la stimulation transverse.

.../...

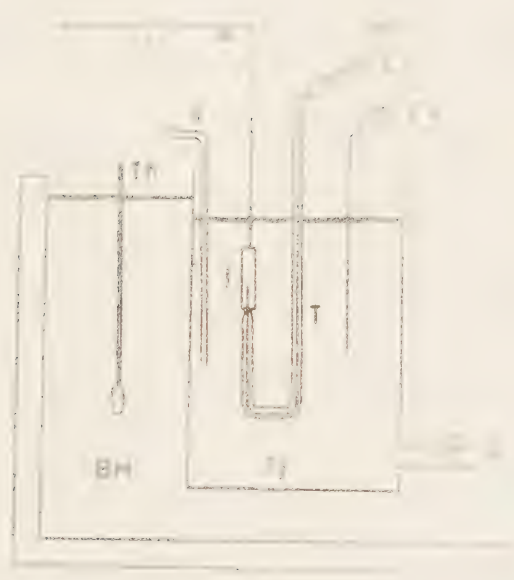
1



5



6



— Schema de l'appareil utilisé pour l'excitation électrique de l'intestin.

I : intestin	E : électrodes
T : tube de verre	Th : thermomètre
BH : bain marin	V : tube de vidange
G : galvanomètre	

La première description de la technique semble bien être la :

Le fragment d'iléon de Cobaye est fixé à sa partie inférieure sur un bloc de verre dont fait saillie une électrode de Pt qui parcourt toute la largeur du fragment et pénètre dans un fin tube de polyéthylène auquel est liée la partie supérieure du fragment. Le fil de Pt traverse ainsi le liquide du bain dont il est isolé, en se fixant à un levier inscripteur.

Une deuxième électrode plonge dans le bain.

Ce dispositif assure une excitation uniforme tout le long de l'iléon.

On peut enregistrer à la fois les mouvements longitudinaux et les mouvements circulaires, en réglant la pression interne dans la lumière (100) (101).

La technique a été ensuite améliorée en ce sens que l'électrode est prolongée, et seule la pointe pénètre à l'extrémité de l'intestin (Fig.IV-6) (116).

Ces deux premières sortes de stimulation concernent tout l'équipement nerveux intrinsèque de l'intestin. Elles produisent en général une contraction.

Il n'en est pas de même de la 3ème sorte.

b) Stimulation des nerfs périvasculaires

C'est une stimulation des nerfs splanchniques accompagnant les vaisseaux dans le mésentère (Fig.IV-2-3-4). La méthode a été fréquemment utilisée (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200).

Elle a été décrite à l'origine par FINKLEMAN (47).

On choisit la partie du duodénum qui a les attachements mésentériques les plus mobiles. On coupe un fragment de 8 à 10 cm de longueur muni de son mésentère. On peut également prélever l'iléon.

L'extrémité libre du mésentère est tirée à la surface du liquide et accrochée aux électrodes (Fig.IV-2) (32). Dans ces conditions il n'y a pas de dessiccation.

La stimulation produit une relaxation ou éventuellement une simple inhibition des mouvements spontanés, puisqu'il s'agit d'une stimulation sympathique. Toutefois des contractions peuvent s'observer du fait de la présence des fibres parasympathiques.

Cette technique a été améliorée par la protection des électrodes, ce qui évite de tirer l'extrémité du mésentère à l'extérieur de la solution (Fig.IV-3) (56) et (Fig. IV-4) (48).

FINKLEMAN a utilisé également une autre technique (Fig.IV-5) (42) qui à notre connaissance n'a pas été reprise ultérieurement. Cherchant à prouver que la stimulation créant une inhibition des mouvements pendulaires de l'intestin de Lapin libère une substance inhibitrice, il place dans l'atmosphère chaude créée par une couche d'eau deux fragments. Les mouvements de l'un sont inhibés par la stimulation. La solution physiologique qui s'écoule à sa surface tombe sur le second fragment.

3 - TECHNIQUE DE L'INTESTIN IN SITU

La réaction de l'intestin à diverses drogues paraît plus près de la réalité si elle est examinée sur l'animal vivant que sur l'organe isolé maintenu en survie dans des conditions très artificielles et privé de toutes connections nerveuses et vasculaires.

Cependant, cette technique a été -à notre connaissance- rarement utilisée (16) (29).

FAMILIARISATION PERSONNELLE

Nous avons utilisé dans notre Travail expérimental les trois sortes de techniques que nous venons d'indiquer. Parmi les méthodes d'excitation électrique, nous avons choisi la stimulation directe intramurale.

Nous indiquerons successivement les conditions expérimentales, puis les résultats que nous avons obtenus.

CONDITIONS EXPERIMENTALES

1 - TECHNIQUE DE L'INTESTIN ISOLE

Matériel

Bain-marie réglé à 37°

Aération : par air, qui convient aussi bien que le carbogène (36)

Solution physiologique de Tyrode

Par commodité la solution est préparée en deux temps.

Solution mère (10 fois plus concentrée) :

Na Cl	80 g
KCl	2 g
CaCl ₂	2 g
MgCl ₂	1 g
Eau distillée q.S.	1000 ml

.../...

Dilution et compléments

Au moment de l'emploi, on ajoute les composants qui ne se conservent pas en solution.

Pour préparer 1 litre de solution de Tyrode,

- on dilue 100 ml de solution mère à 400 ml environ

- on ajoute

CaCl_2	0,05 g
NaHCO_3	1 g
Glucose	1 g

qui ont été dissous chacun, séparément, dans 100 ml environ d'eau distillée.

- on ajoute à 1000 ml.

Prélèvement du fragment intestinal

La préparation d'un fragment d'intestin est faite le plus rapidement possible, en particulier dans le cas de l'intestin de Souris très fragile.

La Souris est décapitée, le Rat, le Cobaye, le Lapin sont assommés, puis saisi.

L'animal est ensuite fixé sur le dos, l'abdomen est ouvert, la portion intestinale choisie est prélevée en prenant soin de ne pas l'étirer.

Le fragment qui mesure 2 à 2,5 cm est déposé dans la solution de Tyrode à 37° contenue dans un cristalliseur.

Ce fragment est lavé à la seringue.

Pour éviter l'abondance de matières, l'animal peut être mis à jeun la veille.

Mise en place

Les deux extrémités sont ligaturées et on laisse aux deux fils une longueur de 10 à 20 cm.

Une extrémité est liée à la courbure inférieure d'un tube d'aération. Pour opérer rapidement, nous fixons ce tube en position inclinée sur un support, la ligature du fragment est ainsi rendue très facile. La longueur de fil entre le tube et l'organe est de 0,5 cm environ.

L'autre extrémité est liée à un stylet inscripteur.

Nous avons employé deux sortes de stylets : en paille et métallique. Le stylet en paille très léger s'impose lorsqu'on travaille sur l'intestin de Souris. Le stylet métallique est un stylet à inscription frontale, et utilisable aussi en inscription tangentielle qui subit moins de résistance.

Pour avoir un agrandissement convenable des mouvements de l'intestin nous avons choisi les dimensions de levier 22,5 cm/4 cm soit un agrandissement de 5,5.

Pour équilibrer les stylets de paille, nous nous servons de pâte à modeler dont le poids et la position varient.

Dans le cas de l'intestin de Souris, nous avons aussi utilisé un appareil de multiplexeur électromécanique (appareil APELAB) qui permet d'avoir une gamme de sensibilité très grande.

Le fragment est introduit dans la cuve placée dans le bain-marie. Elle peut contenir 20 ml de solution de Tyrode. Les dimensions sont suffisantes pour que le niveau de la solution soit à 2 cm environ au dessus du fragment, et pour que celui-ci ne colle pas aux parois.

L'aération fournie par un bell-bull est réglée de manière à avoir un débit lent et régulier de petites bulles qui ne doivent pas secouer le fragment.

.../...

Dans le cas de l'intestin de souris, où les fragments sont plus fragiles, nous avons évité cette arrivée d'air directement sous le fragment. Nous avons fixé au "dos" du tube un mince catheter qui sert d'aérateur sous-jacent mais latéral.

L'addition des drogues est faite à la pipette par écoulement entre 2 traits. L'extrémité de la pipette est appuyée contre la paroi interne de la cuve juste au niveau de la solution de Tyrode.

Durée des essais

Le fragment d'intestin garde une vitalité différente suivant l'animal. Très résistant chez le Lapin, le Cobaye, il l'est moins chez le Rat, et très fragile chez la Souris où l'expérimentation ne doit pas durer plus de 20 à 30 minutes environ.

L'action de chaque drogue est en général limitée à 10 secondes, et entre chaque essai l'organe est laissé au repos pendant 40 à 60 secondes.

2 - TECHNIQUE DE STIMULATION INTRAMURALE

Voici la manière dont nous l'avons réalisée, en nous inspirant du schéma n°6.

Le fragment est immergé dans une solution de Tyrode aérée, maintenue dans une cuve d'une capacité de 60 ml environ.

Une extrémité du fragment est ligaturée, elle sera fixée à un stylet inscripteur.

L'autre extrémité est ligaturée directement sur un tube de verre recourbé.

Dans ce tube est passé un fil de cuivre qui dépasse de 2 mm environ. Il sert d'électrode.

Un 2ème fil de cuivre plonge dans le Tyrode de la cuve, c'est la 2ème électrode.

Les deux électrodes sont reliées à un stimulateur (type ST II C).

Ces fils doivent être parfaitement nettoyés en particulier après chaque expérience; sinon le cuivre s'oxyde et remplit mal son rôle. Il est évidemment possible pour éviter cet inconvénient d'employer un fil Ni-Cu, qui ne présente aucun autre avantage.

L'aération est faite par un cathéter fixé au tube de verre, comme dans la technique d'intestin isolé.

3 - TECHNIQUE DE L'INTESTIN IN SITU

Préparation de l'animal

Nous avons choisi, comme anesthésique, l'uréthane, à la dose de 1,5 g/Kg. Il est dissous dans 0,5 à 2 ml d'eau, et administré par voie intrapéritonéale.

L'animal endormi (après 20 à 30 minutes) est fixé sur le dos.

On coupe les poils de la région du cou.

On dégage la jugulaire et on y introduit un fin cathéter qui permettra l'introduction des drogues par voie intraveineuse.

On dégage ensuite le nerf vague au niveau du cou à l'aide d'un matériel non métallique (tiges de verre).

L'excitation du nerf sera faite par des électrodes encastrées dans un support en plexiglass.

Pour éviter les difficultés de respiration au cours des expériences, on ouvre la trachée et on y glisse un tube d'aération.

Enfin, on peut dégager la carotide et la relier à un manomètre à mercure, si on désire enregistrer les variations de pression artérielle.

.../...

Dispositif d'enregistrement au niveau de l'intestin (Fig.V p. 57)

On coupe les poils de l'abdomen sur la région médiane. On ouvre la peau au scalpel, puis la cavité abdominale par section sur la ligne blanche, sans toucher à l'intestin.

Peau, muscles et mésentère sont accrochés de chaque côté à un support à l'aide de 4 fils solides, formant ainsi une cavité dans laquelle sera soulevée la portion intestinale choisie.

L'anse est délicatement tirée, puis suspendue sur une hauteur de 3 cm environ au dessus de la masse intestinale à l'aide d'un fil muni d'une pince légère, et relié à un stylet inscripteur.

Administration des drogues

Trois précautions ont été prises durant toutes nos expériences.

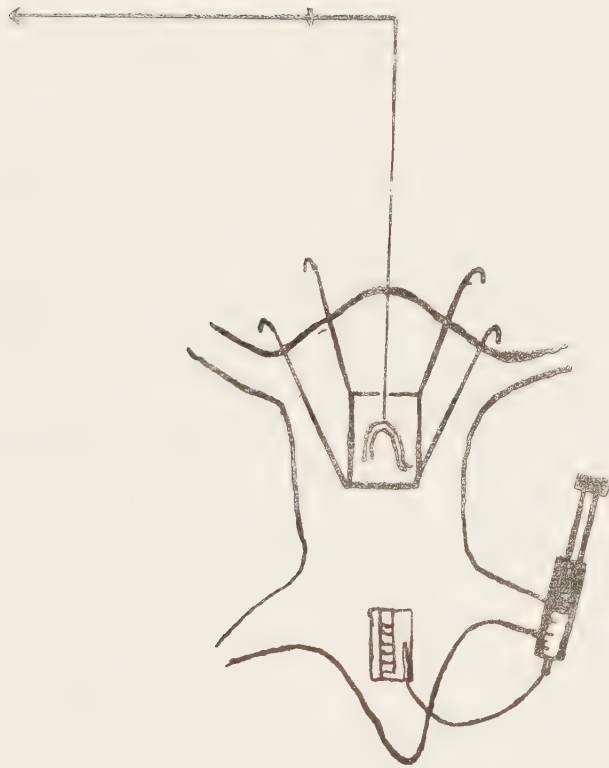
- 1) Les solutions conservées à la glacière sont soigneusement remises à la température ambiante.
- 2) L'administration de chaque drogue se fait toujours pour un faible volume, le passage dans la circulation est assuré par l'administration immédiate soit d'un même volume de solution physiologique, soit supérieur si le volume de solution de médicament est très faible.
- 3) Ces administrations sont faites à la même vitesse.

Remarque

Le tracé obtenu dans les essais in vivo présente des oscillations régulières correspondant aux mouvements respiratoires sensibles sur l'anse intestinale.

Nous n'avons pas cherché à les éliminer, car elles nous permettraient d'observer les effets de la stimulation vagale ou des drogues à la fois sur la respiration et sur le tonus intestinal.

Schéma général de la technique de l'intestin in situ



RESULTATS

Présentation des résultats

Nos résultats sont présentés dans l'ordre suivant

- mouvements spontanés de l'intestin
- réactions de l'intestin à la stimulation intramurale
- réactions de l'intestin isolé à divers médicaments
- réactions de l'intestin in situ

D'une manière générale, nous avons qualifié les contractions de réponse "para-sympathique", et les relaxations de réponse "sympathique", sans oublier cependant la complexité possible des réponses.

Les inscriptions sont groupées en Planches (1 à 26). Chaque inscription est identifiée par un numéro (1 à 89). Les interventions (drogue ou stimulations) sont indiquées par un chiffre, dans l'ordre chronologique.

Les explications sont inscrites face à chaque planche. Les interventions correspondant aux chiffres sont précisées (pour les stimulations, par le voltage et la fréquence ; pour les drogues, par la dose).

Dans l'analyse des résultats, les chiffres figurés entre parenthèses sont les numéros d'ordre des inscriptions.

Toutes les inscriptions ont été faites sur tambour dont la vitesse de rotation était de 2,5 cm/minute.

Substances utilisées

Acétylcholine et Acétyl β méthylcholine (HYPOTAN) - Adrénaline et Noradrénaline - Amphétamine - Atropine - Baryum - Bénodaine (933 F) - chlorpromazine (LARGACTIL) - Cocaine - Dipiprovérine (LEVOSPASME) - Ephedrine - Esérine - Histamine - Hydroquinone - 5 hydroxytryptamine (SEROTONINE).

Doses

Les doses sont exprimées pour la totalité du bain de l'organe isolé dans les essais in vitro, et par Kg d'animal dans les essais in situ.

MOUVEMENTS SPONTANES DE L'INTESTIN

Les mouvements spontanés d'un fragment d'intestin isolé sont bien connus.. L'intestin de Lapin conserve très longtemps des mouvements amples et réguliers (50-51). Celui de Rat est également mobile (9 - 10 - 11), celui de Cobaye l'est beaucoup moins, en particulier l'iléon (30 - 31 - 32 - 33). L'intestin de Souris étant peu utilisé, nous avons fait figurer l'enregistrement des mouvements du duodénum (1), de l'iléon (2) et de colon (3).

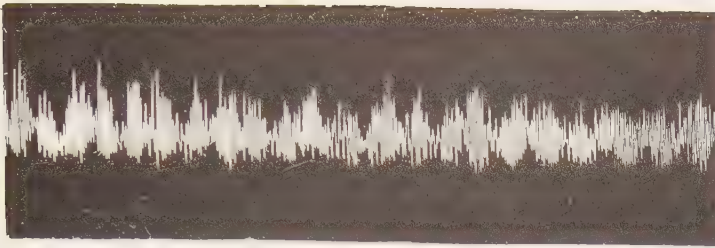
MOUVEMENTS SPONTANES DE L' INTESTIN

SOURIS

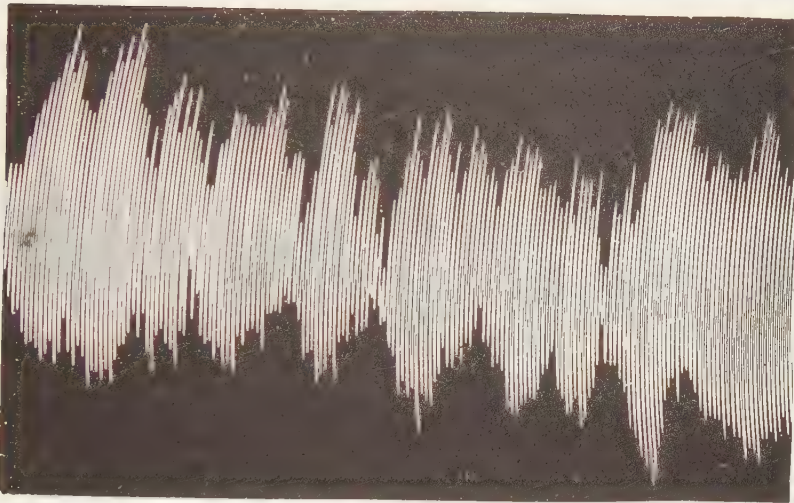
1 - Duodénum

2 - Iléon

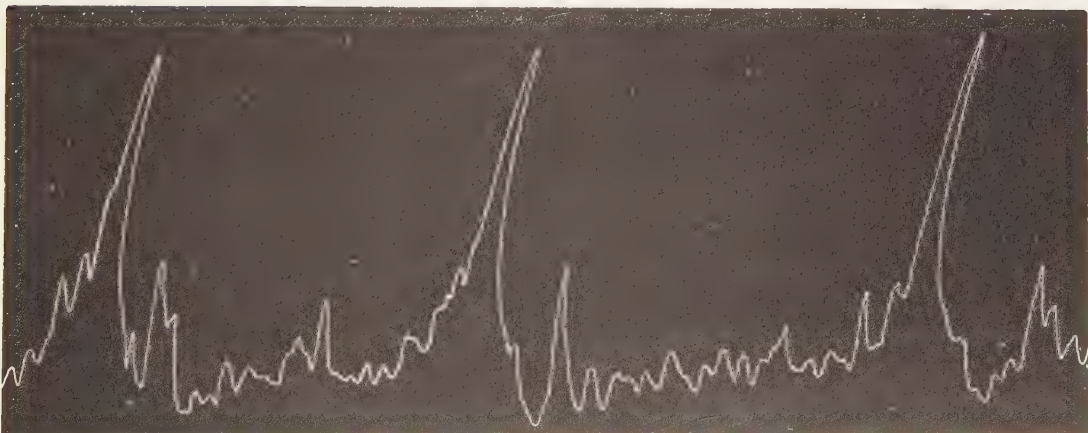
3 - Colon



1



2



3

REACTIONS DE L'INTESTIN A LA STIMULATION INTRAMURALE

La stimulation intramurale met en jeu tous les éléments des plexus nerveux de l'intestin.

Les observations faites sur le caecum de Cobaye (1) (13) (26) (29), sur l'iléon de Cobaye (124) ou de Lapin (35) (36) ou sur des fragments intestinaux divers (68) relatent un effet souvent relaxant des basses fréquences, tandis que les fréquences élevées entraînent une contraction. D'autre part, il y a fréquemment un sursaut de contraction après relâchement.

Les interprétations sont assez hypothétiques, étant donnée la complexité de l'innervation intrinsèque de l'intestin.

Nous avons cherché à intervenir le moins possible dans les réactions d'excitation que nous provoquions, afin d'obtenir une réaction globale du fragment intestinal, avec ses possibilités intrinsèques cholinergiques ou inhibitrices. C'est pourquoi nous n'avons pas atropinisé le bain dans lequel se trouve le fragment intestinal contrairement à ce qu'ont fait par exemple, BENNETT et coll. (12) pour étudier l'excitation périvasculaire. Nous avons ainsi l'indication de la prédominance de la réaction excitante cholinergique ou inhibitrice adrénergique des fragments d'intestin mis en expérience.

Paramètres de la stimulation intramurale

Nous avons soumis les fragments d'intestin à des stimulations sous voltage et fréquence très variés.

Nous avons retenu, en général, comme fréquences basses 6 pulsations/sec. et comme fréquences hautes 90.

Régions intestinales examinées

Les fragments sont prélevés dans toutes les parties de l'intestin et sont souvent identifiées par la distance à laquelle ils ont été prélevés à partir de l'estomac (ES) ou à partir du caecum (CE).

Un même fragment peut subir des contractions répétées (plus de 100) sans manifester aucun épuisement.

I) REPONSES DE L'INTESTIN DE RAT

1) La réponse à l'excitation intramurale se traduit très fréquemment par une contraction immédiate, renouvelable avec fidélité.

Le tonus demeure inchangé malgré la répétition de l'excitation.

Si nous nous en référons aux définitions du tonus (p.42), nous pouvons dire que le tonus ici doit être bas.

Avec le voltage indiqué ($v = 5$) une forte augmentation de la fréquence entraîne une diminution de réponse (4).

2) Une autre réponse peut être obtenue : l'excitation provoque un relâchement

Le même organe peut parfois donner l'une et l'autre réponse si on change la fréquence d'excitation. Pour un même voltage, une fréquence basse ($Hz = 6$) se traduit par une contraction, tandis qu'une fréquence élevée ($Hz = 90$) se traduit par une chute de tonus (5).

La première sorte de réponse est de type parasympathique. Elle est augmentée lorsque de l'ésérine est ajoutée au bain (6). Elle est diminuée par l'addition préalable d'un spasmolytique (Lévospasme) (6) ou d'atropine (7).

L'effet simultané de l'acétylcholine et de l'excitation se traduit, suivant la capacité réactionnelle du fragment et l'intensité des deux actions en présence, soit par une ample surélévation du pic de contraction (8) soit par une addition des effets (9) soit enfin par une potentialisation (10).

STIMULATIONS INTRAMURALES

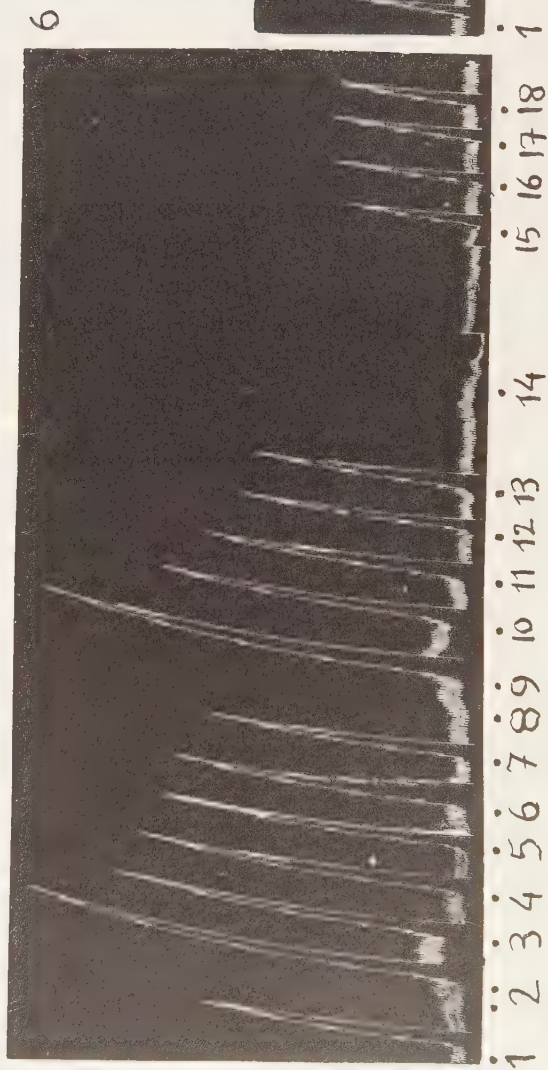
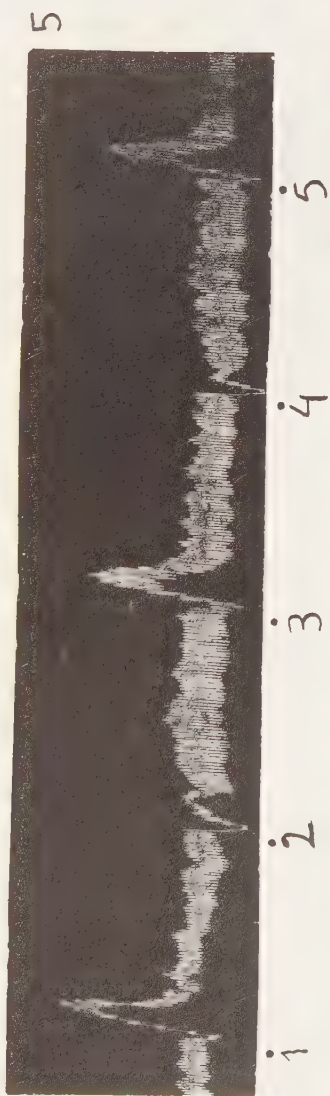
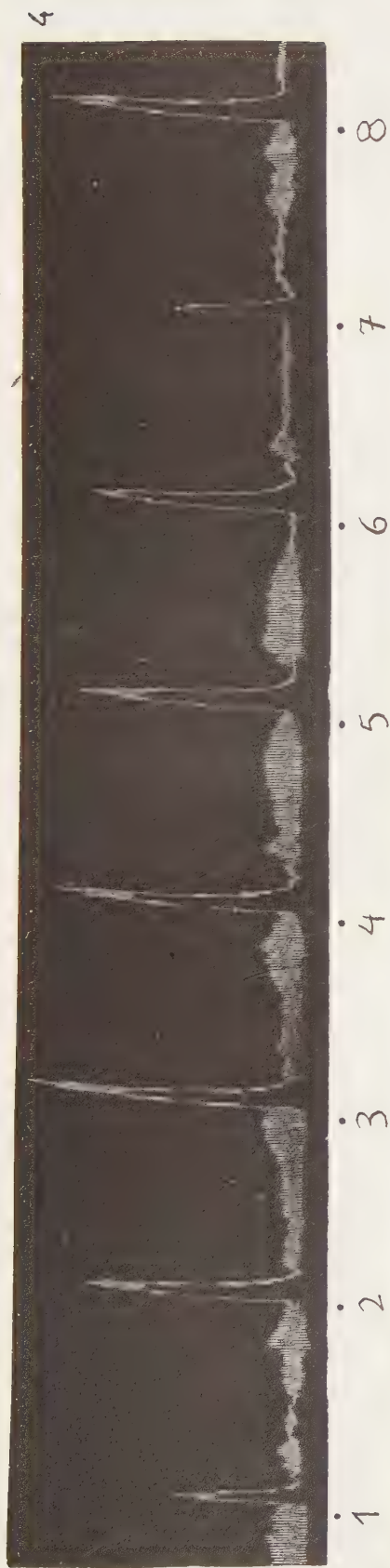
(et Esérine, Atropine associées à la stimulation-
Dipiprovérine ou Lévospasme)

4 Duodénium (ES 6 cm)
 1 2 3 4 5 6 7 8
 V 5 5 5 5 5 5 5
 Hz 90 6 6 6 6 6 6

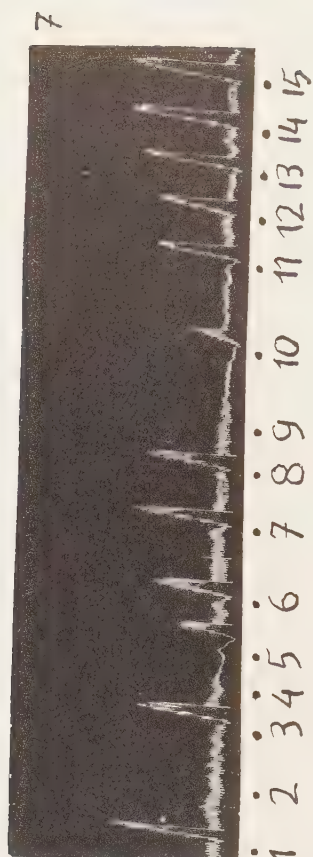
5 Duodénium (ES 2 cm)
 1 2 3 4 5
 V 4 4 4 4 4
 Hz 6 90 6 90 6

6 Duodénium (ES 2cm)
 Excitations (V = 6, Hz = 6)
 en 2 précédée d'Esérine (4 μ g)
 en 9 " " (4 μ g) mise en 8
 en 14 : Lévospasme (50 μ g)

7 Duodénium (ES 0,5 cm)
 Excitations (V = 6 Hz = 6)
 précédées en 3,5, 10 d'Atropine mise en
 2 (0,5 μ g), en 4 (2 μ g), en 9 (3 μ g)



P.2



STIMULATIONS INTRAMURALES

ACETYLCHOLINE - ADRENALINE (en μg)

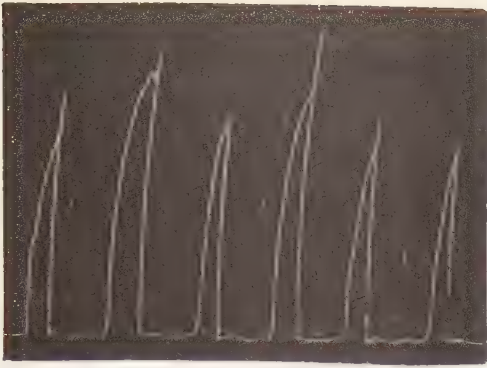
RAT

8	<u>Colon</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
	Ac. Choline	-	0,4	0,4	0,4	-	0,4
	V	8	8	-	-	-	-
	Hz	6	6	-	-	-	-

9	<u>Duodénum</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
	Ac. Choline	-	0,4	0,4	-
	V	4	-	4	4
	Hz	6	-	6	-

10	<u>Duodénum</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
	Ac. Choline	0,5	-	0,5	0,5	-	0,5	-
	V	-	4	4	-	4	4	4
	Hz	-	6	6	-	6	6	6

11	<u>Duodénum</u> (ES 1,5 cm)	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
	Adrénaline	1	1	-
	V	-	3	3
	Hz	-	6	6



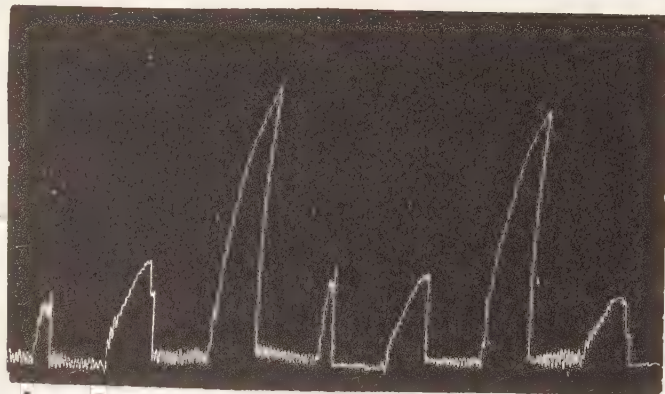
8

1 2 3 4 5 6



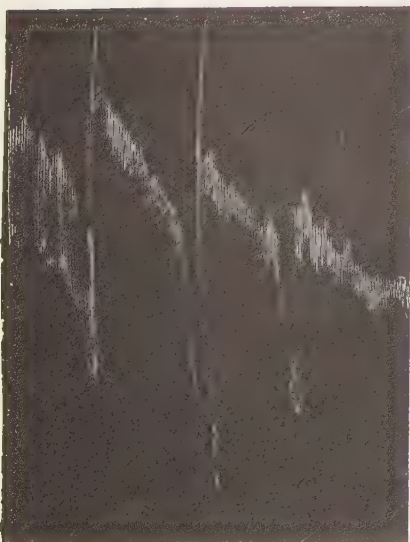
9

1 2 3 4



10

1 2 3 4 5 6 7



11

1 2 3

La 2ème sorte de réponse est de type sympathique. Elle est comparable à l'effet produit par addition au bain d'adrénaline et les deux effets peuvent être enregistrés simultanément (11)

Cette réponse de type sympathique s'accompagne fréquemment, lorsqu'on renouvelle l'excitation, d'une élévation progressive du tonus (12)(13)(14).

3) Une 3ème sorte de réponse est de type biphasique. Elle se compose d'un choc sympathique d'un "rebondissement" parasympathique.

Celui-ci est d'intensité et d'importance variables. Il est peu marqué (12) (13)(14), mais il apparaît nettement lorsqu'on élève la fréquence, de 0,6, à 6 dans l'exemple figuré en (15), et de 6 à 90 dans celui de (16).

A haute fréquence, au contraire, l'élévation de la fréquence de 100 à 200, 300 et 400 diminue progressivement le rebondissement parasympathique (17).

On peut obtenir sur un même fragment la réponse parasympathique et la réponse biphasique, soit par élévation de fréquence (18), soit par élévation du voltage (19).

On peut remarquer en (18) un aspect assez curieux de dédoublement de la réponse biphasique.

Sur l'inscription (19) on voit le seuil d'efficacité de voltage (0.6v) et l'apparition du choc sympathique tandis que la réponse parasympathique persiste et s'amplifie.

Répartition: des réponses suivant les régions

Au cours d'expériences répétées sur l'intestin de Rat nous avons remarqué que des réponses assez semblables étaient obtenues dans des prélèvements analogues, en particulier dans la région duodénale.

Nous avons précisé cette localisation en examinant des segments répartis de 2 cm en 2 cm environ aux extrémités de l'intestin grêle, c'est-à-dire à partir de l'estomac d'une part, et à partir du caecum d'autre part (15).

Le premier segment à partir de l'estomac donne une réponse parasympathique simple pour une fréquence de stimulation de 6 ou 60 (9) quand le voltage est inférieur à 4, la réponse est sympathique avec "rebondissement" parasympathique et augmentation d'amplitude des mouvements.

Dans le second segment, la réponse est sympathique (11).

Dans le troisième, elle est parasympathique, sauf si la fréquence atteint 90 (18) ; une tendance sympathique apparaît avec rebondissement.

Puis il y a prédominance sympathique, dans le quatrième, et prédominance parasympathique dans le cinquième.

C'est-à-dire qu'il y a dans la région duodénale une alternance des sensibilités dans le sens de la contraction ou de la relaxation.

Au niveau du jéjunum, des variations analogues de sensibilité sont notées. La figure 13 représente la réaction d'un segment situé à 50 cm environ de l'estomac, et à quelques cm plus loin, la réponse est biphasique avec rebondissement important parasympathique.

Dans le tout proche iléon, la réponse est nettement parasympathique (ce qui correspond à l'action anormale de l'adrénaline citée précédemment).

Quand on s'éloigne du caecum, la réponse devient sympathique, quelle que soit la fréquence, avec rebondissement parasympathique important (16 et 17).

STIMULATIONS INTRAMURALES

12

Duodénium (ES 2 cm)

	1	2	3	4	5	6
V	4	4	4	4	4	4
Hz	100	150	200	300	400	400

13

Jéjunum (ES 50,5cm)

	1	2	3	4	5	6
V	3	3	4	4	4	4
Hz	6	50	6	6	1	0,1

14

Duodénium (ES 4 cm)

	1	2	3	4	5	6	7	8
V	3	4	4	4	4	4	5	4
Hz	0,4	4	0,1	4	0,1	4	90	90

12



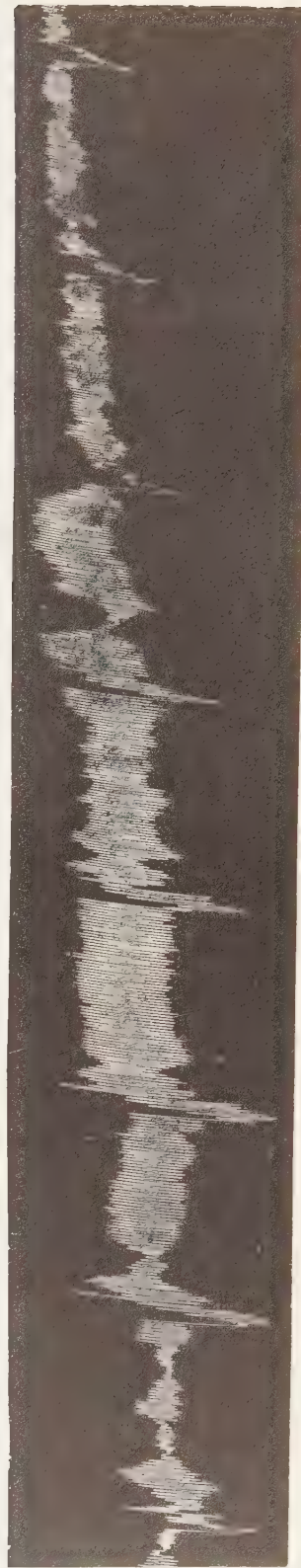
i 2 3 4 5 6

13



i 2 3 4 5 6

14



i 2 3 4 5 6 7 8

STIMULATIONS INTRAMURALES

RAT

15 Jéjunum (ES 52,5 cm)

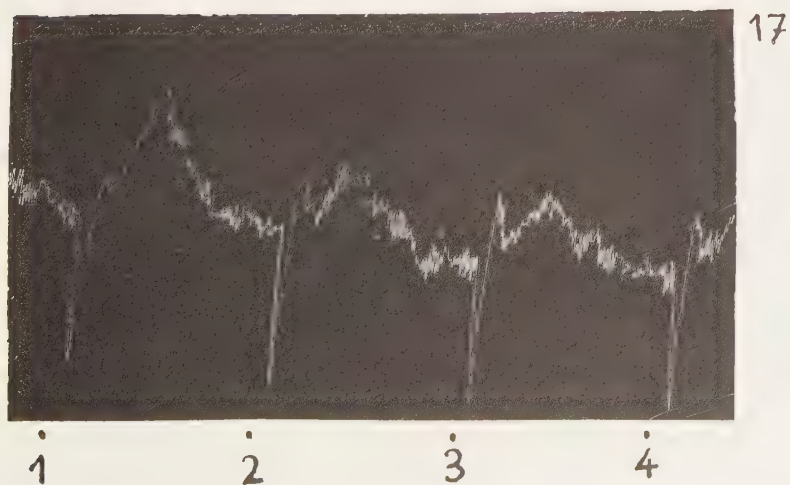
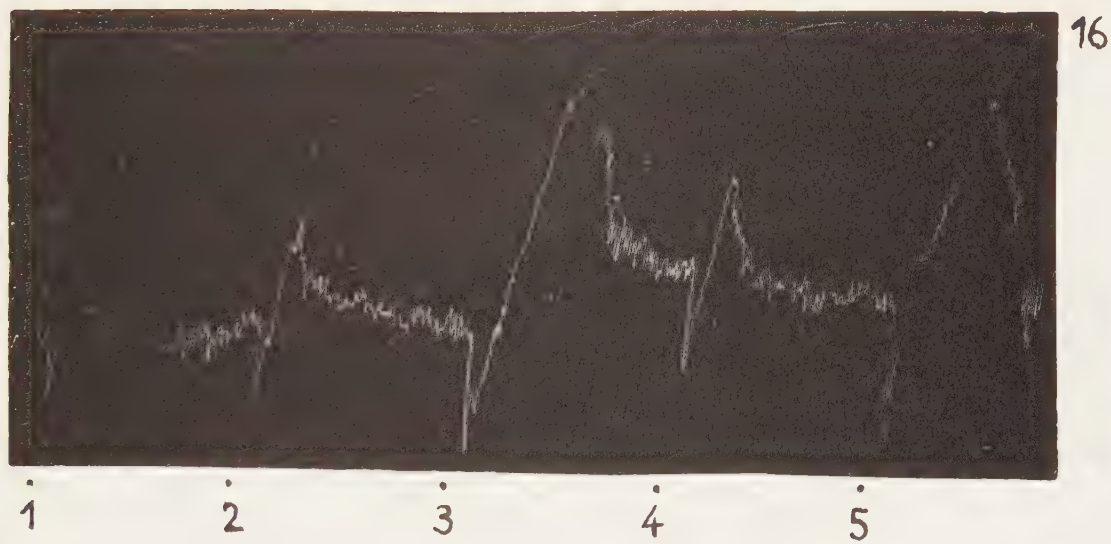
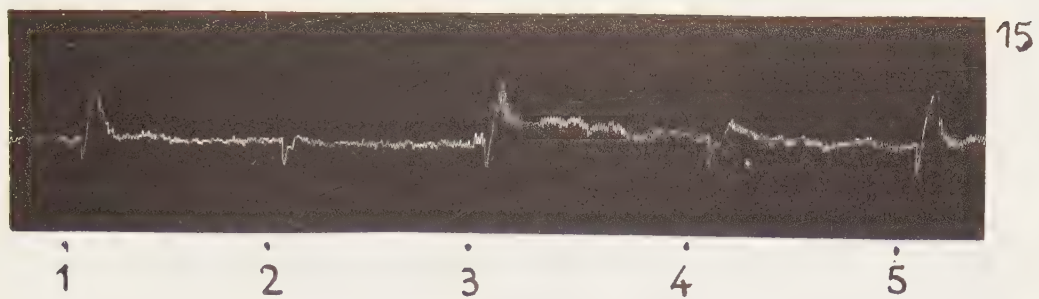
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
V	4	4	4	5	5
Hz	6	0,6	.	1,1	

16 Iléon (CE 2,5 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
V	4	4	4	4	4
Hz	4	6	9,5	6	10

17 Iléon (CE 2,5 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
V	4	4	4	4
Hz	100	200	300	400



STIMULATIONS INTRAMURALES

RAT

18

Duodénum

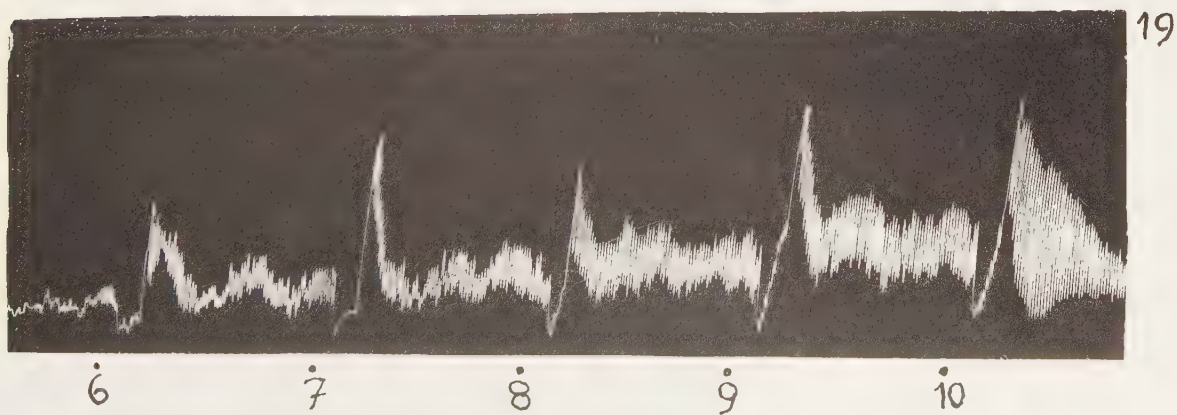
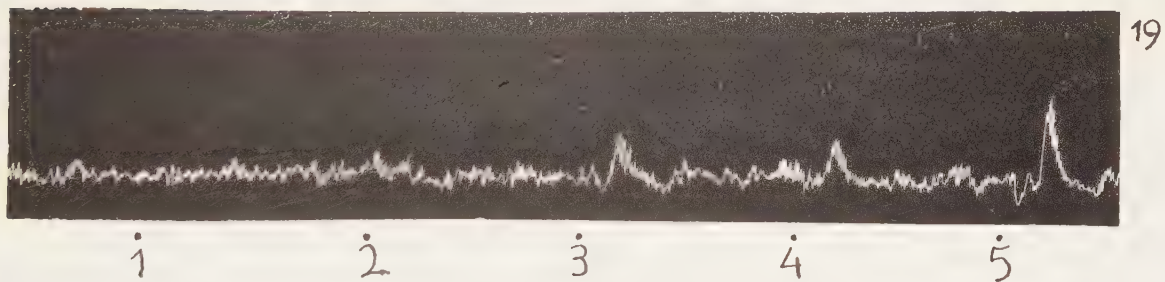
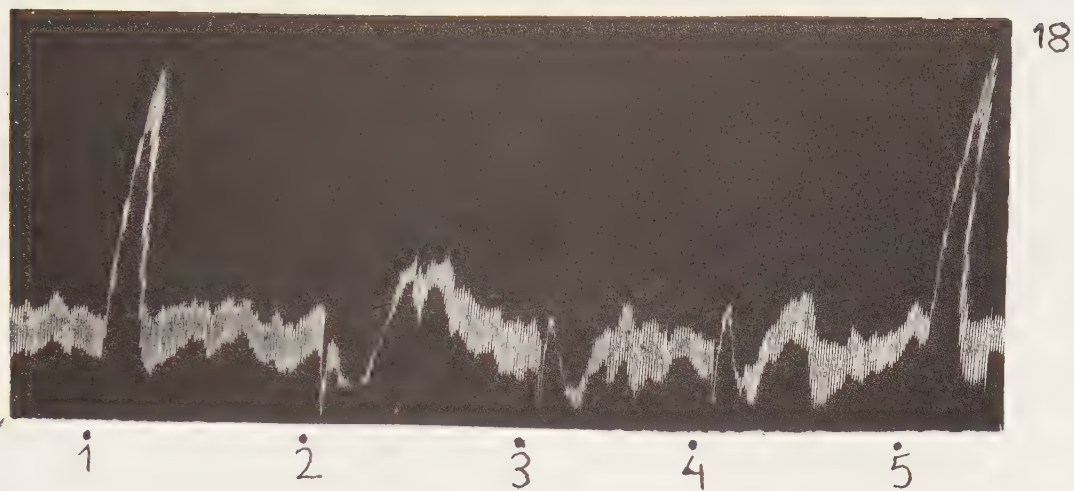
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
V	4	4	4	4	4
Hz	4	90	90	90	6

19

Duodénum

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
V	0,5	0,6	0,8	1	1,5
Hz	6	6	6	6	6

	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
V	2	2,5	3	3,5	4
Hz	6	6	6	6	6



STIMULATIONS INTRAMURALES

COBAYE

20 Iléon (CE 2,5 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
V	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Hz	60	60	0,1	60	0,1	60	0,1

21 Iléon (CE 2,5 cm)

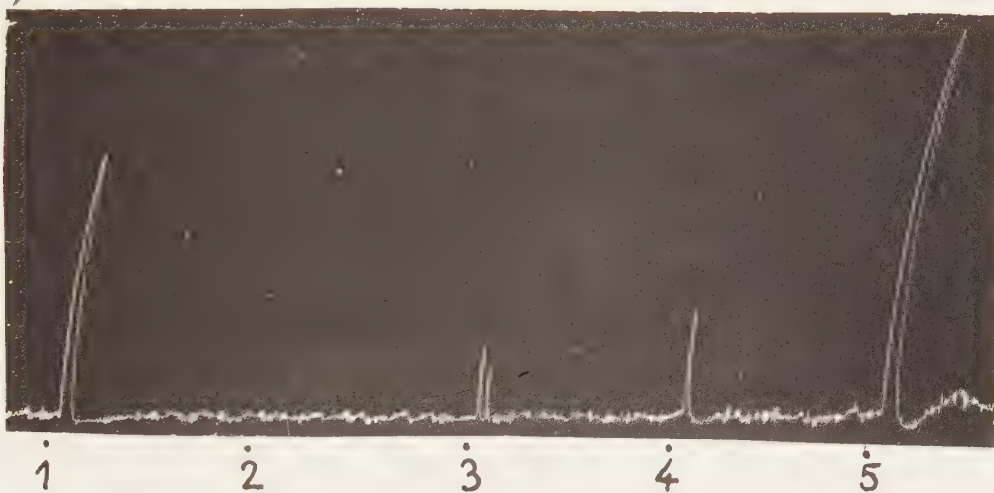
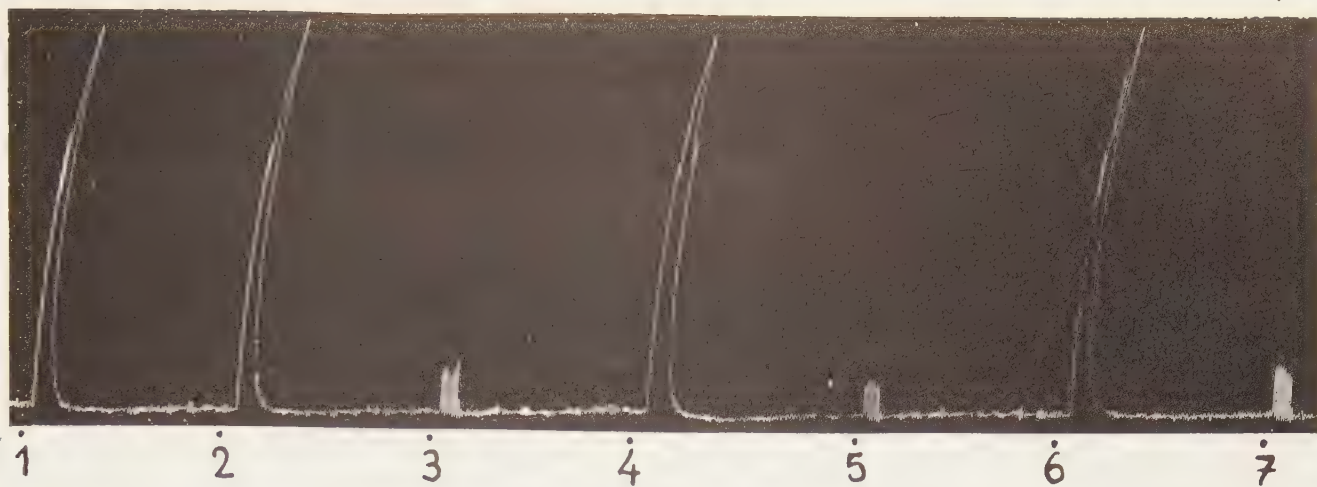
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
V	2	0,1	1	2	2,5
Hz	2	0,1	0,1	0,1	6

22 Duodénum (ES 2,5 cm)

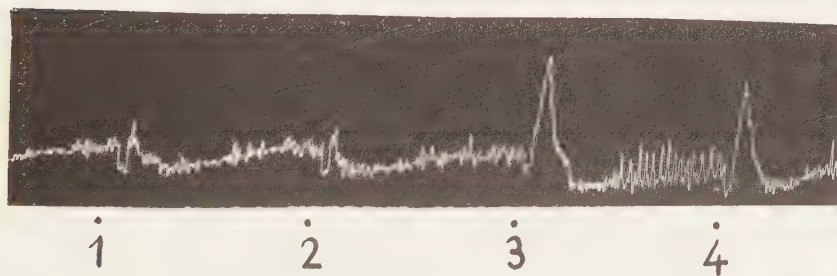
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
V	4	4	6	6
Hz	6	6	60	60

23 Duodénum (ES 2,5 cm)

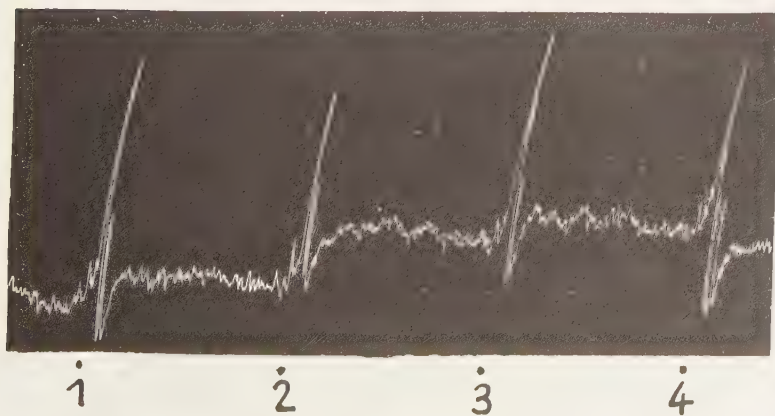
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
V	10	10	10	10
Hz	60	60	0,1	0,1



21



22



23

II) Réponses de l'intestin de COBAYE

Sur l'intestin de COBAYE, on obtient la même fidélité que chez le Rat des effets contracturants de l'excitation intramurale (20).

L'intensité des effets dépend du voltage et surtout de la fréquence (21).

Mais il est à noter qu'il y a chez le Cobaye, une nette prédominance parasympathique, qui se manifeste - contrairement au Rat - quand la fréquence est élevée, comme le montre l'inscription (22) ; à basse fréquence apparaît un faible effet sympathique, suivi d'ailleurs d'un contre-coup parasympathique.

Autre différence à signaler, du fait de la prédominance parasympathique, une réponse biphasique constituée par un choc parasympathique suivi d'un contre-coup sympathique (23). C'est-à-dire que les deux phases sont inverses de celles que nous avons observées sur le Rat.

III) Réponses de l'intestin de SOURIS

Les observations rapportées concernent :

un fragment de 2,5 cm mesurés à partir de 0,5 cm de l'estomac (duodénum)

un fragment de 2,5 cm mesurés à partir de 0,5 cm du caecum (iléon)

Nous avons obtenu les 3 sortes de réponses :

- parasympathique (24) (25)
- sympathique (26) (27)
- biphasique (avec effet sympathique suivi d'une contraction) (28) (29)

STIMULATIONS INTRAMURALES

(et Acétylcholine, en μg)

SOURIS

24

Duodénum

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Ac. Choline		0,5	0,5	0,5	0,5
V	10	—	10	—	10
Hz	6	—	6	—	6

25

Duodénum (ES 0,5 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
V	3,5	4	4,5
Hz	6	6	6

26

Iléon

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
V	10	10	8	8
Hz	6	100	7	7

27

Duodénum

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
V	8	8	8	8	9	9
Hz	6	100	200	6	6	6

28

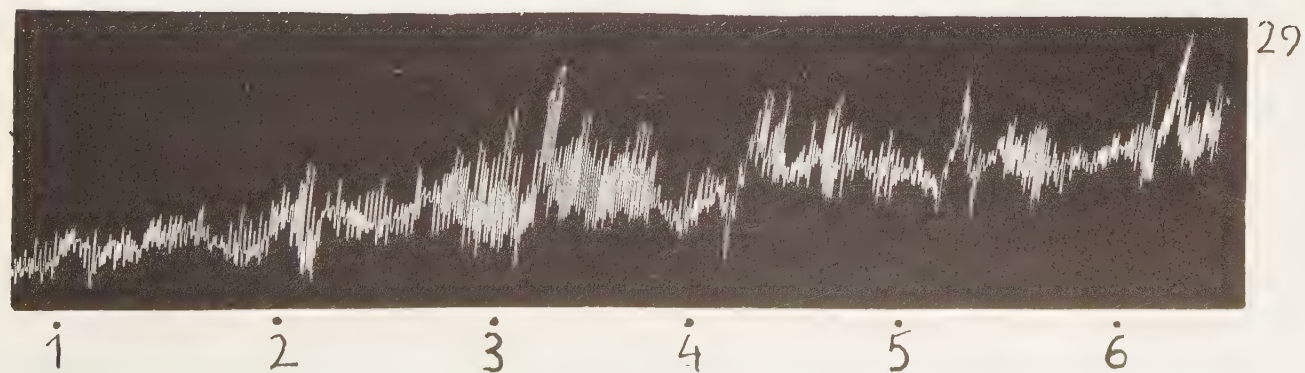
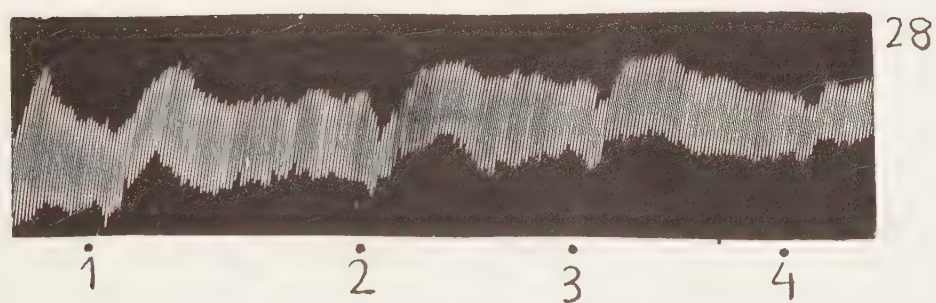
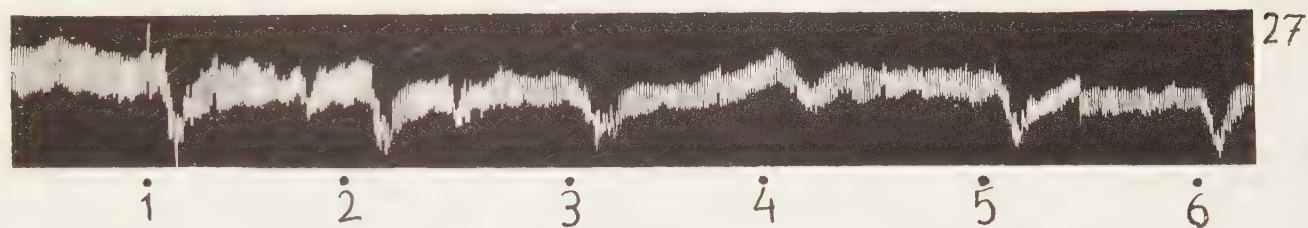
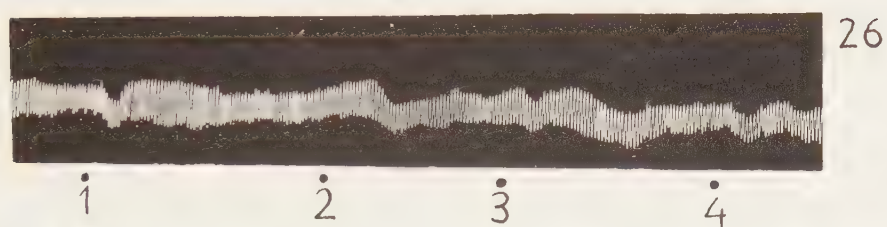
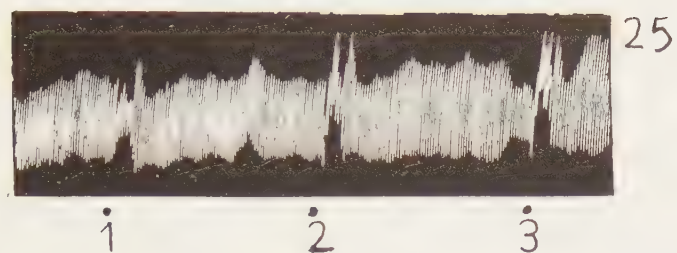
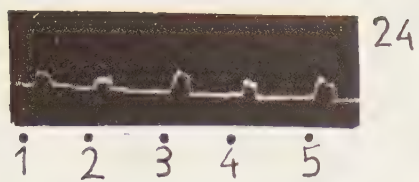
Iléon (CE 0,5 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
V	7	7	8	8
Hz	6	6	6	100

29

Iléon (CE 0,5 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
V	2	2,5	3	3,5	4	4
Hz	6	6	6	6	6	6



REACTIONS DE L'INTESTIN ISOLE A DIVERSES DROGUES

Acétylcholine

La fidélité de réponse et la grande sensibilité de l' "intestin isolé" méritent d'être rappelées (30).

L'intestin de Souris n'ayant été utilisé que très rarement dans des essais de drogues (90), nous faisons figurer ici des réponses du duodénum (31) de l'iléon (32) et du colon (33).

L'antagonisme de l'atropine est mesurable (34) (35).

Quand nous avons comparé les effets de différentes drogues à ceux de l'acétylcholine, nous n'avons pas tenu compte des équivalents moléculaires, mais des doses habituellement utilisées.

Baryum

1) Sur le duodénum de RAT, la sensibilité au baryum comparée à la réaction à l'acétylcholine est environ 1000 fois plus faible (36).

2) Sur le duodénum de COBAYE, encore davantage (37) et sur l'iléon de COBAYE elle est de l'ordre de 1/4 000 (38)

3) Sur l'intestin de SOURIS, les réponses du duodénum (39) et de l'iléon (40) indiquent un rapport de sensibilité de 1/500 environ.

L'effet du baryum est diminué par un spasmolytique (Lévospasme) (40).

ACETYLCHOLINE - ETALONNAGE (en μg)

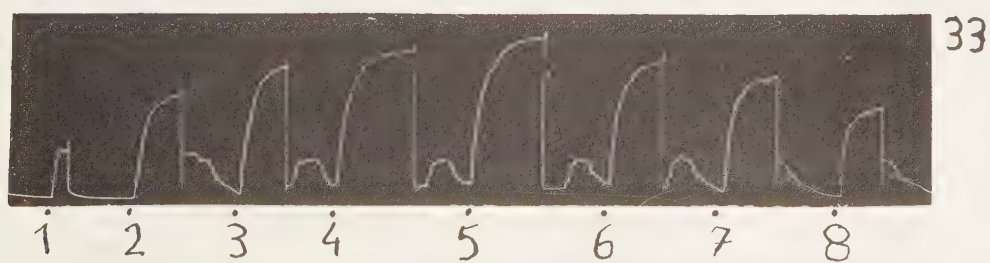
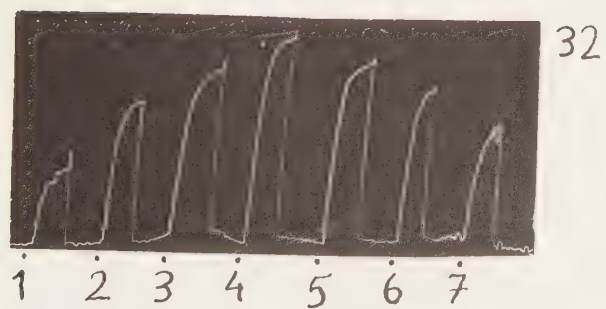
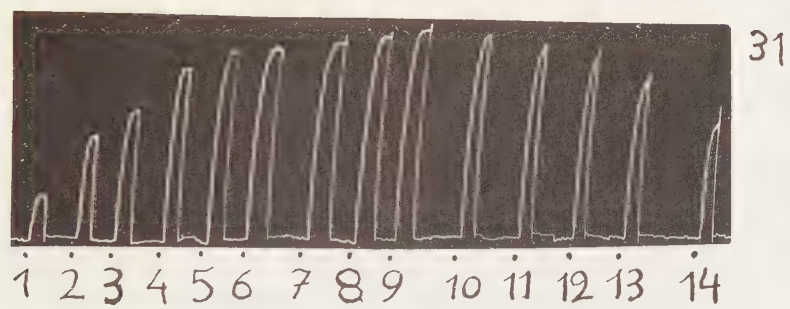
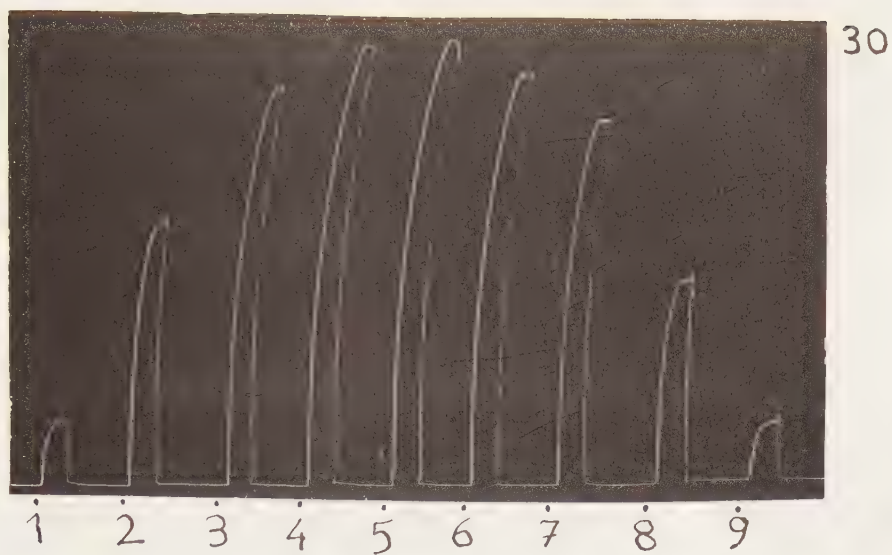
COBAYE

30	<u>Iléon</u>								
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
Ac. Choline	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,3	0,2	0,1	0,05

31	<u>Duodénum</u>							
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
Ac. Choline	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>		
Ac. Choline	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1		

32	<u>Iléon</u>						
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
Ac. Choline	0,5	1	1,5	2	1,5	1	0,5

33	<u>Colon</u>							
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
Ac. Choline	0,5	1	1,5	2,5	2	1,5	1	0,5



ACETYLCHOLINE et ATROPINE (en μg) BARYUM (en mg)

SOURIS

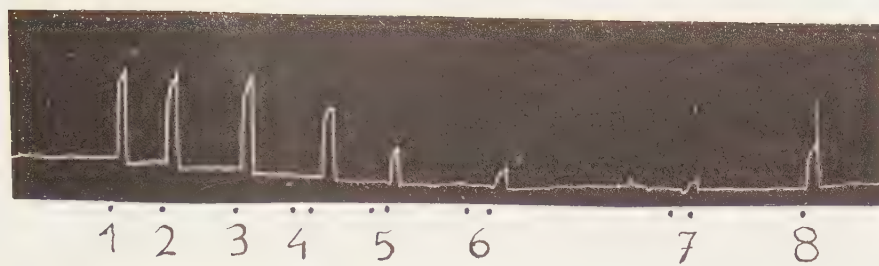
34	<u>Duodénum</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
	Atropine	-	-	-	0,1	0,2	0,3	0,4	-
	Ac.Choline	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
35	<u>Iléon</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	
	Atropine	-	0,1	0,2	0,3	-	-	-	
	Ac.Choline	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	

RAT

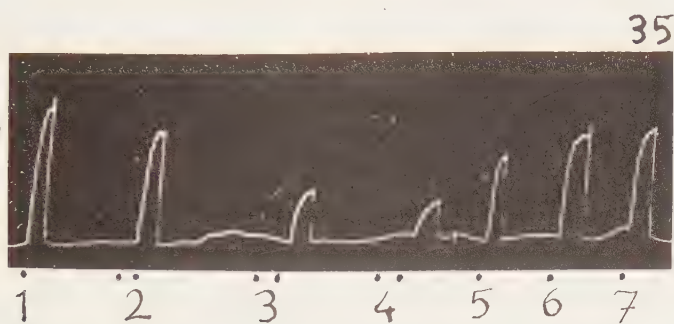
36	<u>Duodénum</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
	Ac.Choline	1	2	-	-
	Baryum	-	-	1	1,5

COBAYE

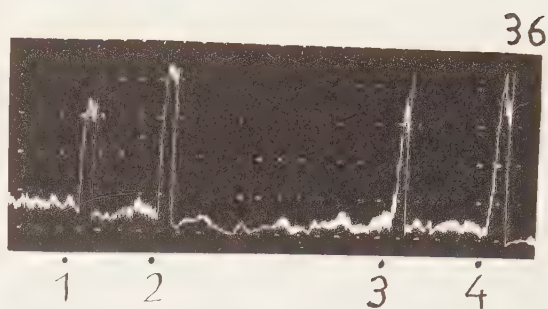
37	<u>Duodénum</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
	Ac.Choline	0,2	-	-	-	-
	Baryum	-	0,1	0,1	0,1	0,2
38	<u>Iléon</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>		
	Baryum	100	200	-		
	Ac.Choline	-	-	0,05		



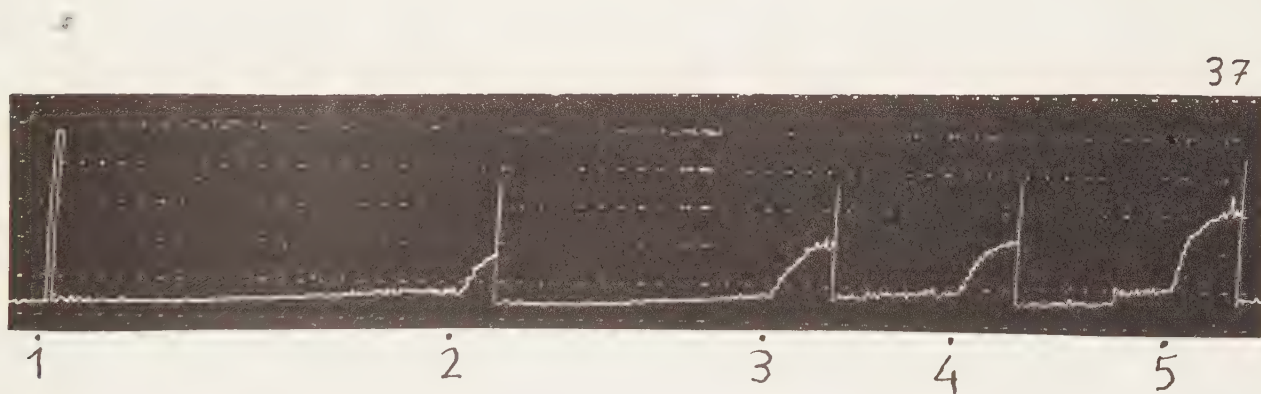
34



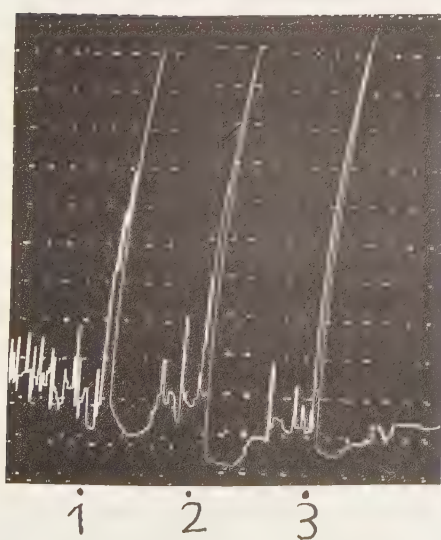
35



36



37



38

Acétyl β méthylcholine (Hypotan)

L'acétyl β méthylcholine est beaucoup moins contracturante que l'acétylcholine (42).

Faudrait-il penser qu'au niveau intestinal, le fait que la molécule ne soit pas, ou peu sensible à l'acétylcholinestérase diminue son efficacité ?

Sur le colon, cependant, la différence des deux effets est moindre (48).

Histamine (41)

1) Le duodénum de RAT a une très faible sensibilité vis-à-vis de l'histamine (42).

Il apparaît nettement (43) que l'histamine a un effet contracturant plus élevé lorsque le fragment intestinal a déjà subi une contraction par la sérotonine y aurait-il une sensibilisation ?

On remarque que l'action contracturante de l'histamine devient relaxante et il a un très net effet biphasique.

2) L'iléon de COBAYE apparaît bien comme la région de choix pour l'essai de l'histamine (44). Cependant son activité est à peu près moitié de celle de l'acétylcholine (45).

3) La sensibilité de l'iléon de SOURIS est moindre (46). Certains échantillons de colon ont une réaction notable à l'histamine (47) tandis que d'autres sont peu réactifs (48).

ACETYLCHOLINE - ACETYL β METHYLCHOLINE (Hypotan)
HISTAMINE - SEROTONINE - DIPIPROVERINE (Lévospasme) (en μ g)
BARYUM (en mg)

SOURIS

39

Duodénum

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Ac.Choline	1	1	-	-
Baryum	-	-	1	2

40

Iléon

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Lévospasme	-	-	100	-	-
Baryum	2	2	2	2	2

41

Iléon

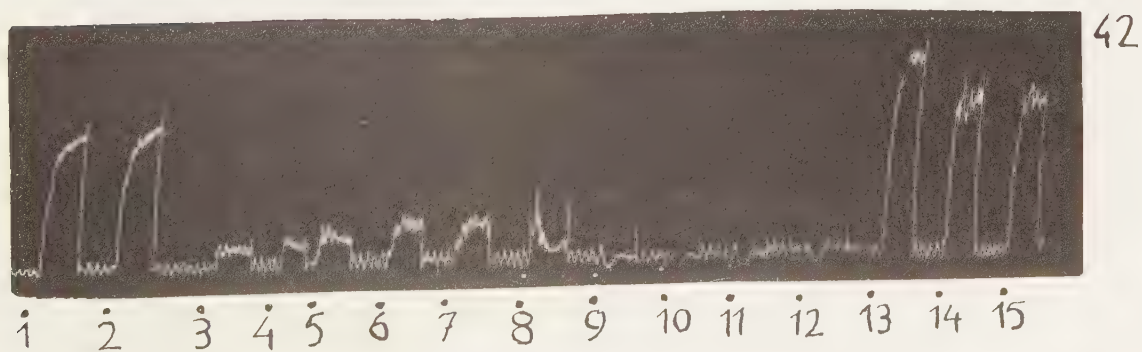
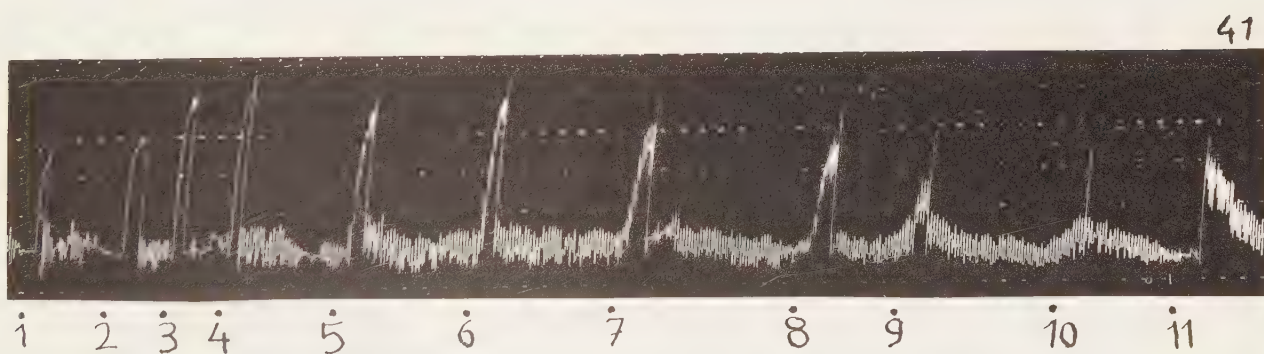
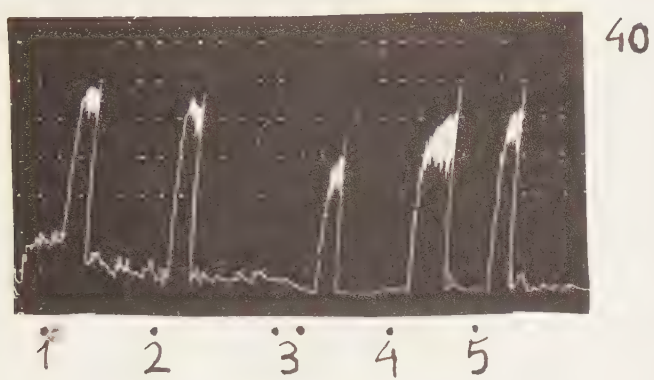
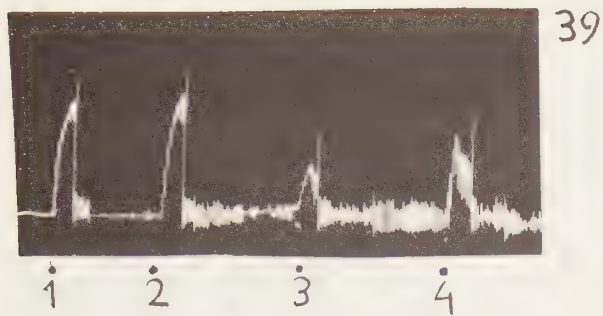
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Ac.Choline	1	2	-	-	-
Baryum	-	-	-	-	2
Histamine	-	-	-	-	-

RAT

42

Duodénum

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
Ac.Choline	0,5	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypotan	-	-	0,5	0,4	0,5	-	-	-	-	-	-	-
Sérotinine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>16</u>	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>
Ac.Choline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histamine	500	500	500	500	1	-	-	-	-	-	-	-



ACETYLCHOLINE - HISTAMINE - SEROTONINE (en μ)

ET STIMULATION INTRAMURALE

RAT

43	<u>Iléon</u>								
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>			
Ac.Choline	1	-	-	-	-	-			
Histamine	-	300	100	250	300	400			

COBAYE

44

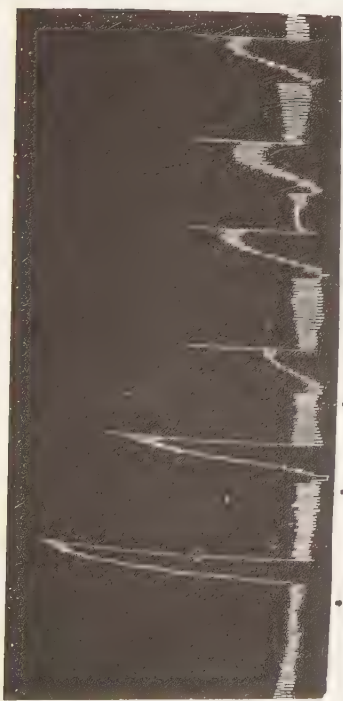
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>
Histamine	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2	1	0,8	0,6	0,4	0,2

45 Iléon

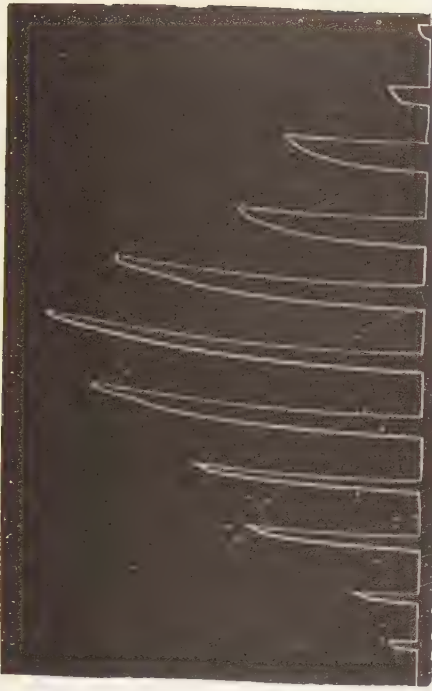
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	
Stimulation	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
(V 2,5 - Hz 60)											
Ac.Choline	0,1	0,1	0,05	-	-	-	-	-	-	-	
Histamine	-	-	-	-	-	0,05	0,2	0,2	0,2	0,1	

	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>16</u>	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	
Stimulation	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
Histamine	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sérotinine	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	

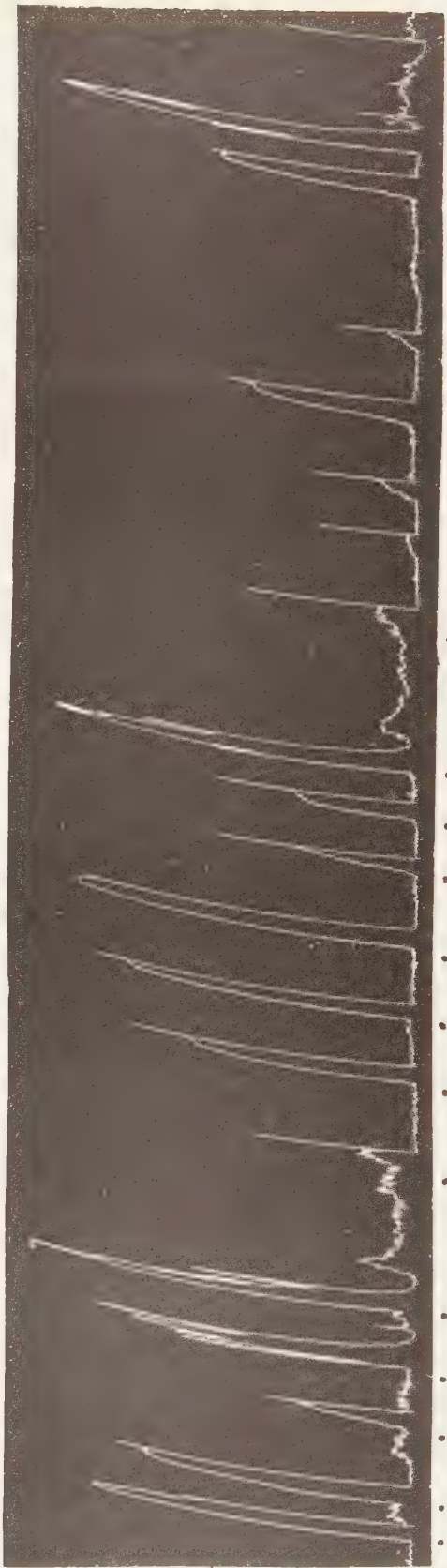
43



44



45



5 - Hydroxytryptamine (Sérotonine) (5 HT)

Le duodénum de RAT (42) est plus sensible que l'iléon de COBAYE (45). Sur ce dernier, la sérotonine paraît être environ 100 fois moins active que l'acétylcholine.

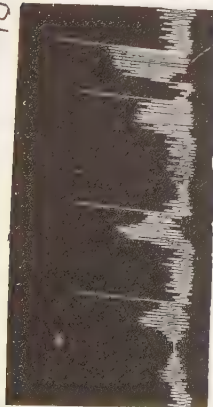
Chez la SOURIS (46 à 49), le duodénum réagit environ 2 fois plus à la Sérotonine qu'à l'acétylcholine (49), tandis que le colon a une réaction au moins 7 fois plus faible vis-à-vis de la sérotonine que vis-à-vis de l'acétylcholine (48).

Chlorpromazine (Largactil)

L'effet relaxant du Largactil s'obtient facilement sur l'intestin isolé. Nous avons figuré cet effet sur le duodénum de LAPIN (50) et sur le duodénum de SOURIS (52) (53). Nous n'avons pu démontrer clairement l'intéressant antagonisme du sorbitol ou de la sérotonine (signalé précédemment).

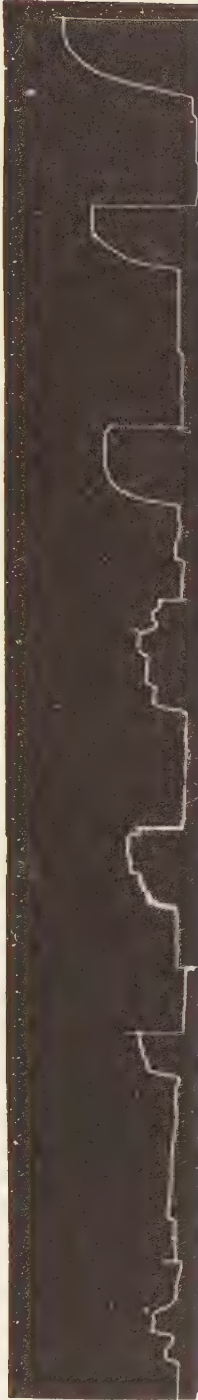
La réaction à l'adrénaline du même fragment de duodénum de Lapin (51) et de Souris (52) indique la relativité de ces effets relaxants.

46



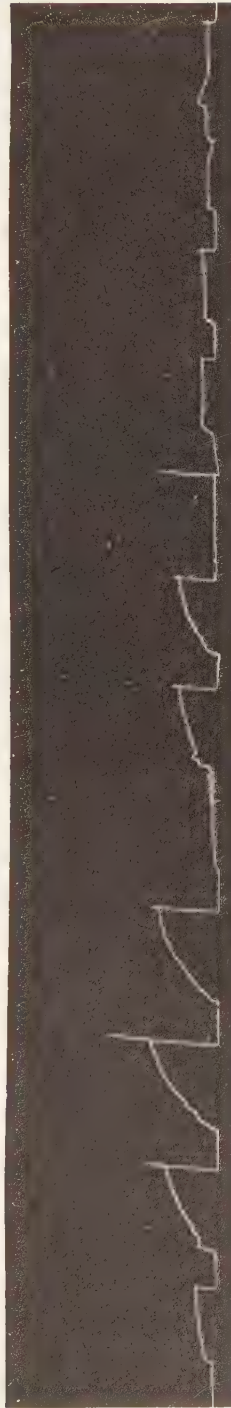
1 2 3 4

47



1 2 3 4 5 6 7

48



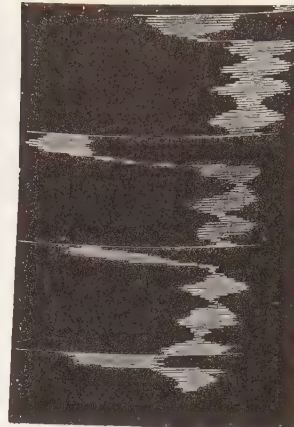
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

48



13 14 15 16 17

49



1 2 3 4

CHLORPROMAZINE (Largactil) - ADRENALINE

LAPIN

50

Duodénum

- 1 - Largactil 50 μ g
- 2 - Lavage

51

Duodénum

- 1 - 3 - Adrenaline 2 μ g
- 3 - 4 - Lavage

SOURIS

52

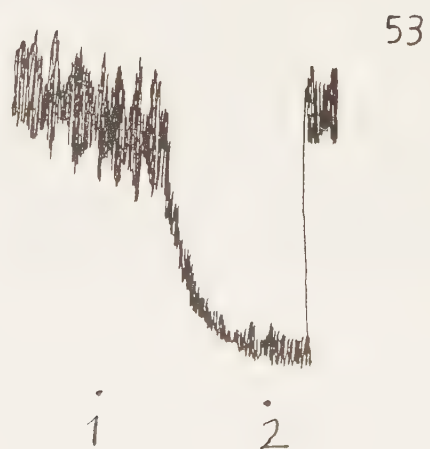
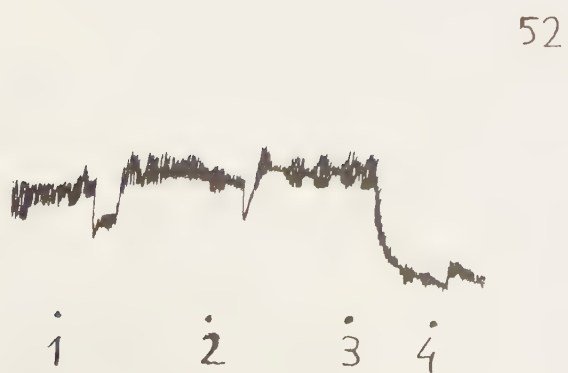
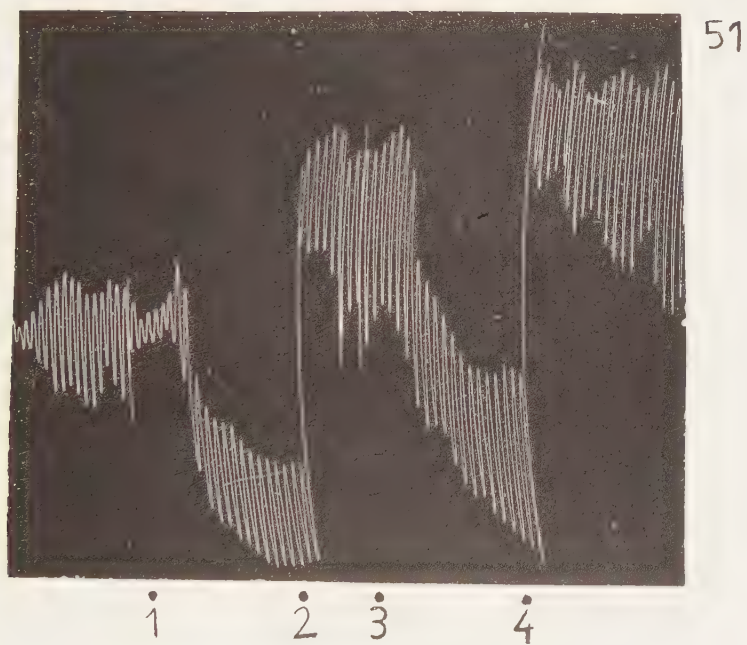
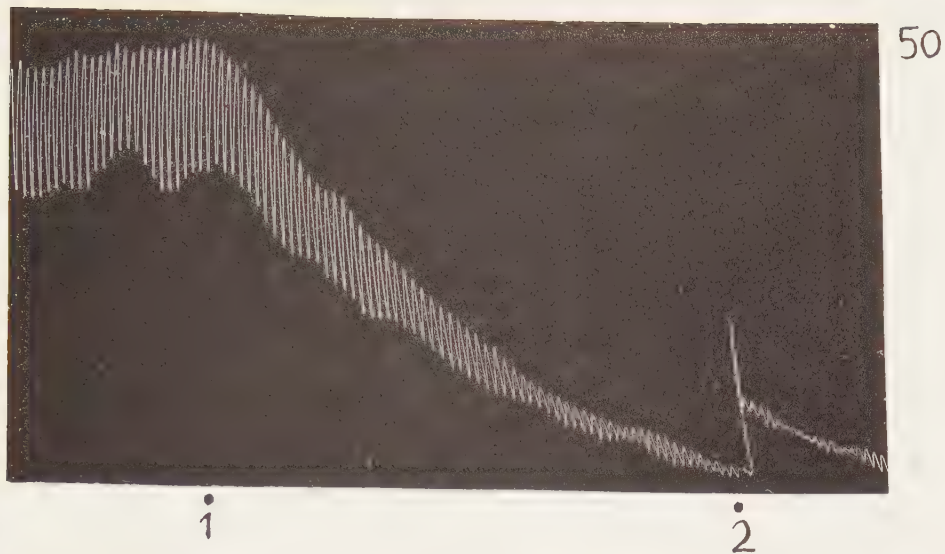
Duodénum

- 1 - 2 - Adrenaline 2 et 1 μ g
- 3 - Largactil 25 μ g
- 4 - Lavage

53

Duodénum

- 1 - Largactil 200 μ g
- 2 - Lavage



REACTIONS DE L' INTESTIN IN SITU

Nous avons fait figurer sur presque toutes les inscriptions la réponse intestinale à l'excitation du vague, comme témoin de réactivité nerveuse.

I) Intestin de RAT

1) la stimulation du vague produit un arrêt respiratoire accompagné en général d'une élévation brusque et brève du tonus (58) (61).

2) L'adrénaline et la noradrénaline ont un effet relaxant important, immédiat, (58) (59) nettement plus intense et plus prolongé pour l'adrénaline que pour la noradrénaline (54) (55).

L'apnée respiratoire dure moins que la relaxation, si bien que l'inscription a un aspect disymétrique caractéristique. (54) (55) (56) (57)

3) Cocaine

La cocaine a un effet potentialisateur de celui de l'adrénaline, qui est durable et peut se manifester lors d'injections successives d'adrénaline (56)

Son action se traduit par une prolongation de l'effet relaxant de l'adrénaline (58) ou par une relaxation plus importante (59), et aussi par une plus forte apnée respiratoire (57)

ESSAIS IN SITU

ADRENALINE et NORADRENALINE (en $\mu\text{g/K}^0$)BENODAÏNE (933 F) et COCAÏNE (en mg/K^0)

RAT

54 Jéjunum (ES 57 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
Stimulation vagale							
sous voltage	4	4	4	-	-	-	-
Adrénaline	-	-	-	-	20	-	20
Noradrénaline	-	-	-	20	-	20	-

55 Jéjunum (ES 57 cm)

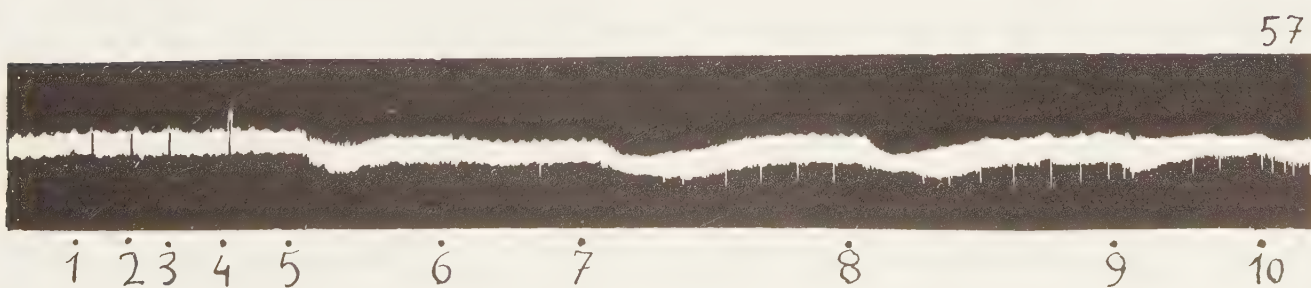
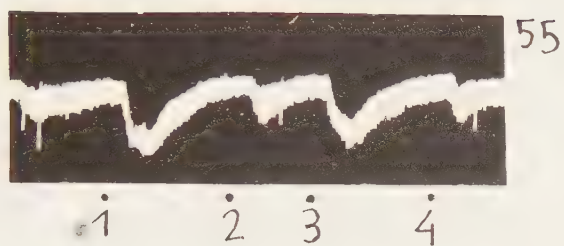
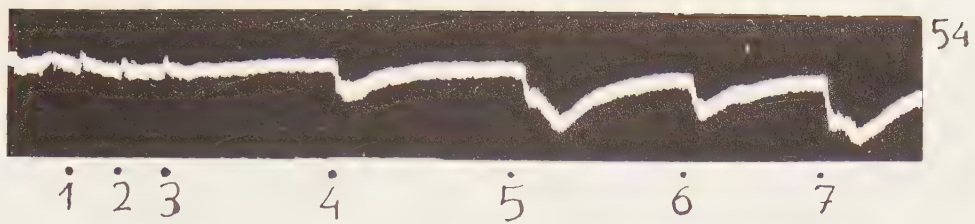
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Adrénaline	20	-	20	-
Noradrénaline	-	20	-	20

56 Jéjunum (ES 69 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Cocaïne	-	1	-
Adrénaline	20	-	20

57 Colon (CE 5 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
Stimulation vagale										
sous voltage	4	6	12	-	-	-	-	-	-	-
Cocaïne	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-
933 F	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Adrénaline	-	-	-	-	20	-	20	20	-	20



ESSAIS IN SITU

ADRENALINE (en $\mu\text{g}/\text{K}^0$) - COCAÏNE et BENODAÏNE (933 F) en mg/K^0
(et stimulation vagale)

RAT

58

Duodénum

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
Stimulation vagale						
sous voltage 4	4	4	-	-	-	-
Cocaïne	-	-	-	2	2	-
Adrénaline	-	-	20	-	20	6

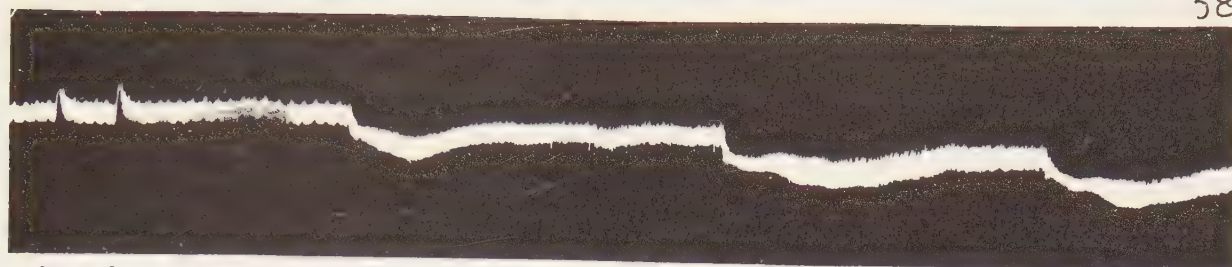
	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>13</u>
933 F	2	-	2	-	2	-	-
Adrénaline	-	20	-	20	-	20	20

59

Jéjunum

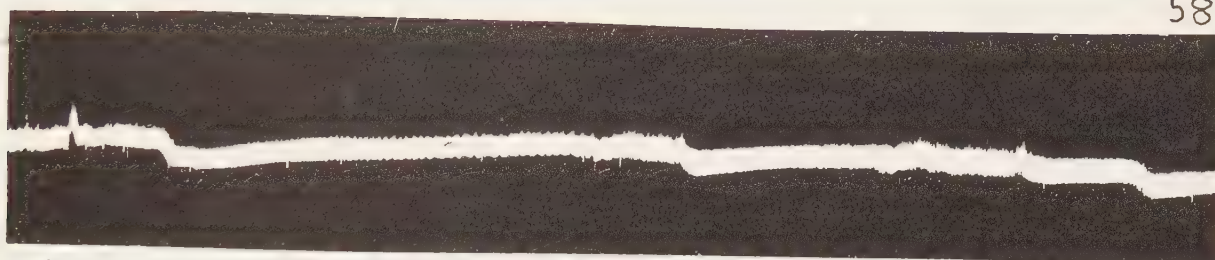
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Cocaïne	-	1	-
Adrénaline	20	20	20

58



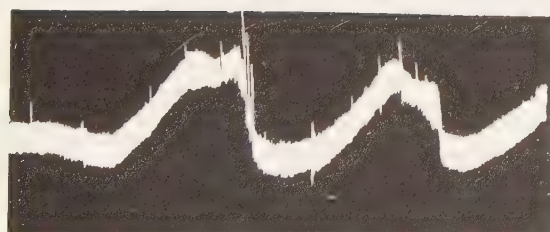
1 2 3 4 5 6

58



7 8 9 10 11 12 13

59



1 2 3

4) Bénodaine (933 F)

Le 933 F inhibe nettement l'effet relaxant de l'adrénaline (57).

5) Hydroquinone

Nous avons essayé l'hydroquinone en raison des résultats intéressants obtenus par LABORIT et coll (86). Ici, elle a un faible effet relaxant. L'injection ultérieure d'adrénaline entraîne des accidents respiratoires très visibles (60).

6) 5-hydroxytryptamine (sérotonine)

La sérotonine a un effet relaxant (60).

7) Acétyl/méthylcholine (Hypotan)

L'hypotan se révèle comme étant soit excitant (62/1) soit relaxant (63c). L'acétylcholine est inactive.

8) Histamine et Ephédrine (63) (64) (65)

Le jéjunum (64) appartient au Rat dont l'enregistrement de la pression artérielle figure en (65).

Il est curieux de remarquer que la réaction intestinale s'est faite dans le sens d'une contraction sous l'effet de l'amphétamine aussi bien que de l'histamine et de l'éphédrine. Mais dans ces deux derniers cas, la réaction est nettement triphasique.

Ce même aspect se retrouve au niveau de la pression artérielle (65) sous l'effet de l'éphédrine. On remarquera le changement dans l'importance de la relativité des phases après la seconde injection.

ESSAIS IN SITU

ADRENALINE - NORADRENALINE - SEROTONINE

HISTAMINE - ACETYL β METHYLCHOLINE (Hypotan) - EPHEDRINE (en $\mu\text{g/K}^\circ$)
 HYDROQUINONE (en mg/K $^\circ$)
 (et stimulation vagale)

Duodénum (ES 5cm) : Inscription supérieure.
Jéjunum (ES 49cm) : Inscription inférieure.

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
Stimulation vagale								
sous voltage	4	6	-	-	-	-	-	-
Adrénaline	-	-	20	-	-	-	20	20
Nor-Adrénaline	-	-	-	20	-	-	-	20
Sérotinine	-	-	-	-	0,4	-	-	-
Hydroquinone	-	-	-	-	-	4	4	-

Jéjunum (ES 54cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Stimulation vagale					
sous voltage	4	4	-	-	-
Adrénaline	-	-	20	-	-
Histamine	-	-	-	3	6

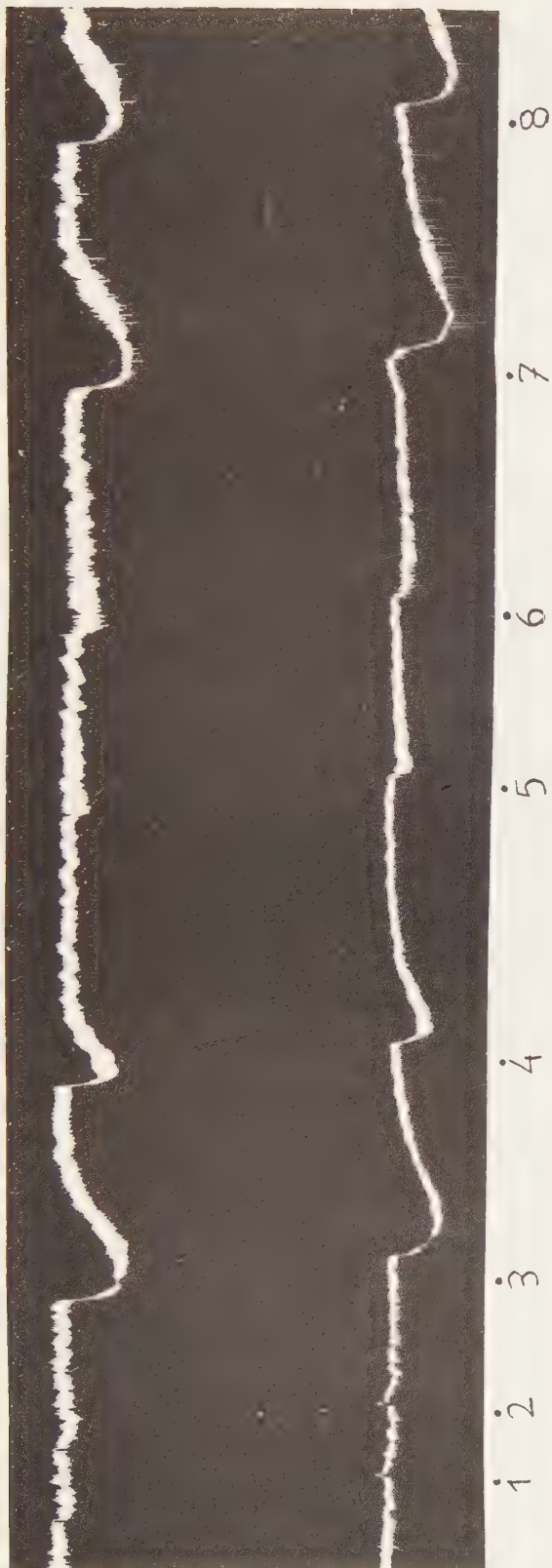
Duodénum (ES 5cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Hypotan	4	-	-
Histamine	-	1	3

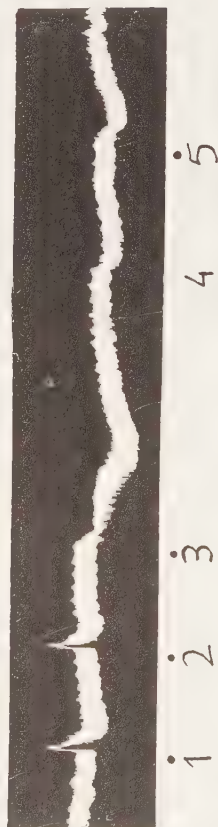
Duodénum

a : Histamine	2 $\mu\text{g/K}^\circ$
b : Ephédrine	500 $\mu\text{g/K}^\circ$
c : Hypotan	1 $\mu\text{g/K}^\circ$
d : Adrénaline	20 $\mu\text{g/K}^\circ$

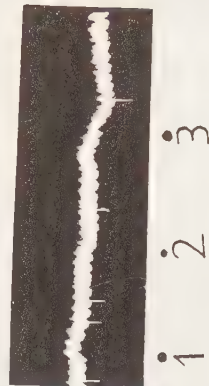
60



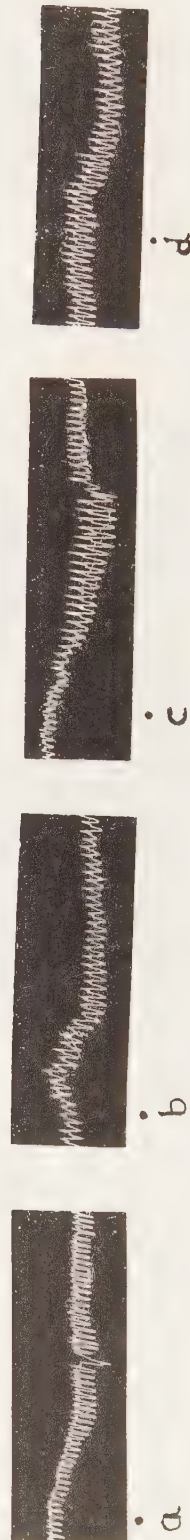
61



62



63



ESSAIS IN SITU

AMPHETAMINE - HISTAMINE - EPHEDRINE - ADRENALINE

(en $\mu\text{g}/\text{K}^\circ$)

(et stimulation vagale)

RAT

64 Jéjunum (ES 52,5 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Amphétamine	10	-	-	-	5
Histamine	-	2	-	-	-
Ephédrine	-	-	0,5	1	-

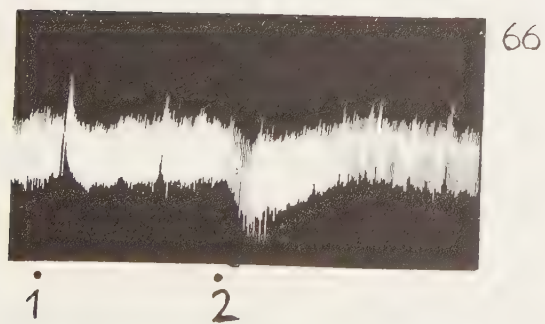
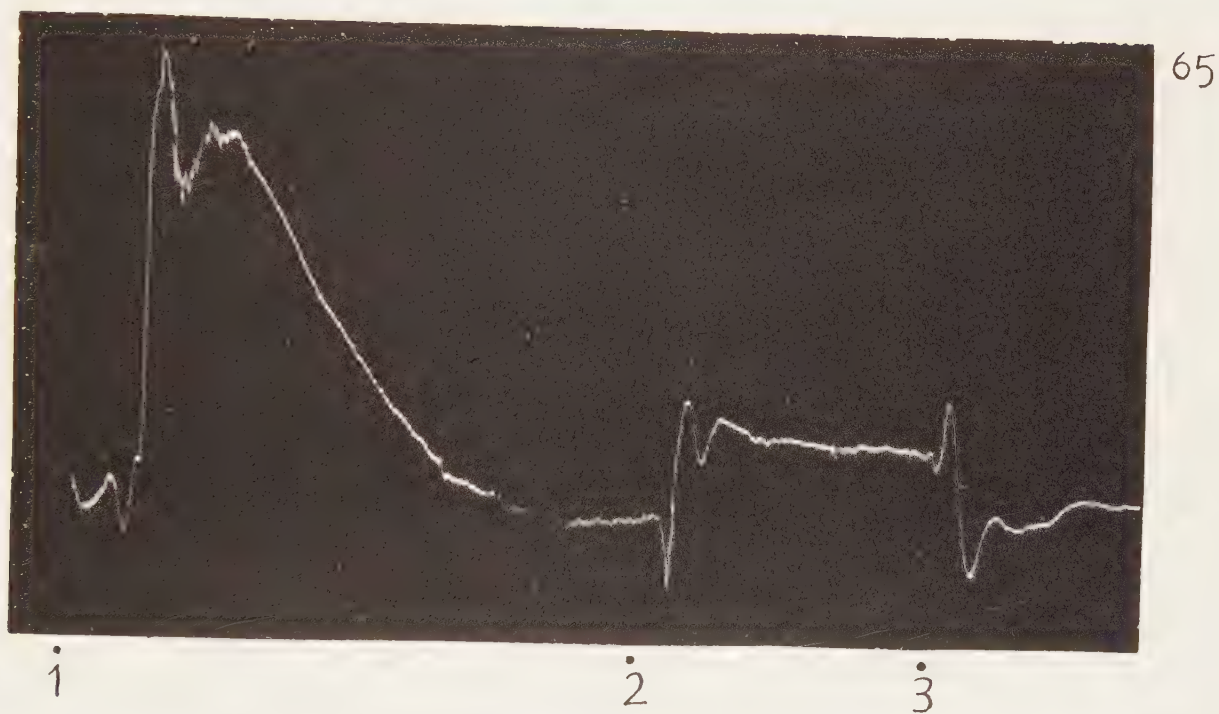
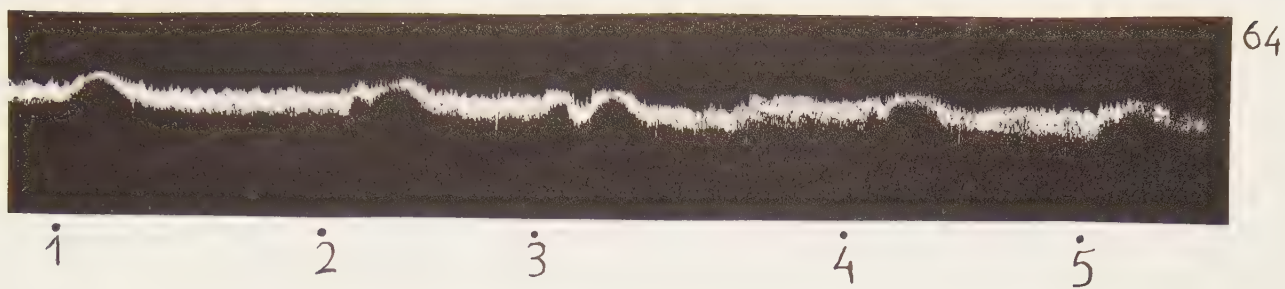
65 Pression artérielle

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Adrénaline	10	-	-
Ephédrine	-	0,5	0,5

COBAYE

66 Duodénum (ES 5cm)

- 1 - Stimulation du vague (6v)
 2 - Adrénaline 20 $\mu\text{g}/\text{K}^\circ$



II.) Intestin de COBAYE

1) La stimulation du vague

Les effets produits par la stimulation vagale sont assez variables sur l'intestin de COBAYE (66) (67) (68) (69) (70), il y a une apnée respiratoire avec légère baisse de tonus (69). La tendance au choc sympathique paraît au début de la réponse, immédiatement suivie d'une flèche de contraction (70), qui est importante dans les essais (70) (71) (75).

Cette tendance sympathique persiste comme première phase de la réponse à l'excitation du bout central et du bout vagal (71).

Une réaction purement sympathique a été obtenue sur l'iléon (72) et sur le jéjunum (74).

2) L'adrénaline

La réponse à l'adrénaline est diverse comme celle qui a été vue pour l'excitation. Faudrait-il y voir le rôle possible de l'état nutritionnel du moment ? (34).

Un effet contracturant s'observe en (66) (73) (75), une relaxation très nette en (68) (69) (70) (72).

L'effet contracturant immédiat de l'adrénaline est suivi d'une relaxation nettement visible en (67) (68) (73). Il y a donc là un effet biphasique.

3) Cocaïne

La cocaïne potentialise l'action relaxante de l'adrénaline (70) (74).

Nous ne pouvons expliquer la chute brusque et passagère du tonus qui a suivi l'injection de cocaïne (72). En tous cas, la potentialisation ultérieure de l'adrénaline est considérable tant au point de vue tonique, que respiratoire.

4) Ephédrine, acétylcholine se montrent pratiquement sans effet.

5) Acétyl β méthylcholine

Contrairement à l'acétylcholine, l'hypotan est nettement contracturant (68) (70) (76), un léger choc sympathique temporaire précède cet effet (74) (76).

6) Histamine

Un effet contracturant est obtenu avec de faibles doses (68) (70) (74) (75) (79). Il peut être renouvelé sans perdre de son intensité.

La grande sensibilité de l'iléon de Cobaye vis-à-vis de l'histamine est bien mise en évidence par la comparaison des effets de doses identiques d'adrénaline et d'histamine.

7) 5-Hydroxytryptamine

La sérotonine ressemble à l'histamine par son activité contracturante obtenue avec de faibles doses.

Sa tachyphylaxie apparaît nettement en (76).

On peut se demander en (77) si la forte activité manifestée au point 3 a inhibé partiellement ensuite les réponses, qui s'accroissent peu à peu quand on renouvelle la même dose.

Au point 9, l'injection de sérotonine est devenue inefficace (tachyphylaxie).

L'effet de la sérotonine est potentialisée par l'ésérine (78).

Un choc sympathique au début de l'action apparaît nettement (comme pour l'acétyl β méthylcholine) en (75) aux points 2.6.7. et en (76) et (77).

ESSAIS IN SITU

ADRENALINE - ACETYL β METHYLCHOLINE (Hypotan)HISTAMINE - SEROTONINE (en $\mu\text{g}/\text{K}^\circ$)

(et stimulation vagale)

COBAYE

67 Iléon (CE 5 cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Stimulation vagale			
sous voltage	8	-	-
Adrénaline	-	6	6

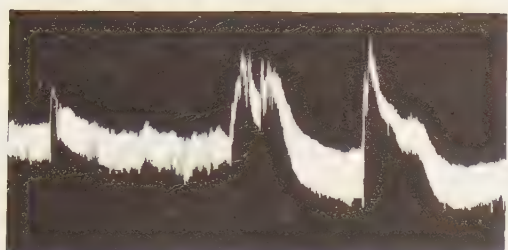
68 Duodénum (ES 5cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
Stimulation vagale								
sous voltage	6	-	-	-	-	-	-	-
Adrénaline	-	20	-	-	-	-	-	20
Histamine	-	-	-	1	2	-	-	-
Hypotan	-	-	1	-	-	-	-	-
Sérotonine	-	-	-	-	-	0,4	0,2	-

69 Duodénum (ES 5cm)Jéjunum (63cm)

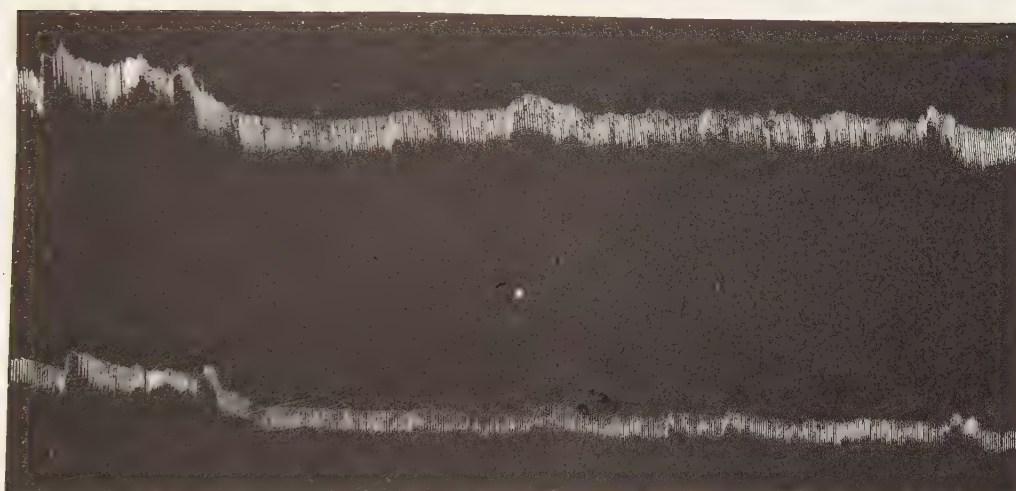
1 : Stimulation vagale (8v)

2 : Adrénaline 20 $\mu\text{g}/\text{K}^\circ$



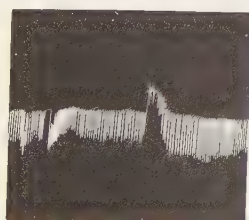
67

1 2 3



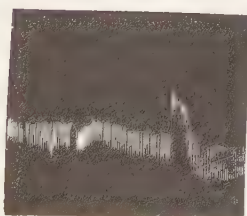
68

1 2 3 4 5 6 7 8



69

1 2



69

1 2

70



i 2 3 4 5 6 7

72



i 2 3 4

71



i 2 3 4 5 6 7 8 9

73



1 2 3

74



1 2 3 4 5 6 7

75



1 2 3 4 5 6 7 8

ESSAIS IN SITU

HISTAMINE - SEROTONINE et ESÉRINE

ACETYL β METHYLCHOLINE (Hypotan) (en $\mu\text{g}/\text{K}^\circ$)

(et stimulation vagale)

COBAYE

76 Duodénum (ES 3cm)

1 - Stimulation du vague (4v, 10 sec.)

2 - 3 - 4 - Sérotonine 0,2 $\mu\text{g}/\text{K}^\circ$ 77 Iléon (CE 5cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
Histamine	0,24	0,24	-	-	-	-	0,24	-	-
Sérotonine	-	-	0,06	0,06	0,06	0,06	-	0,06	0,06

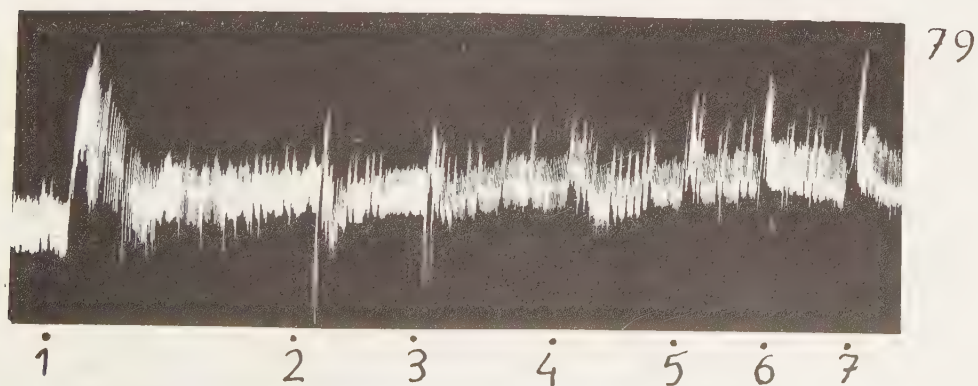
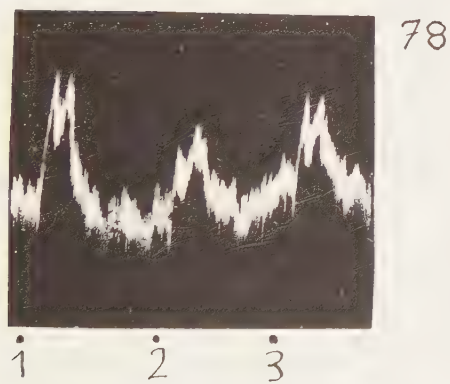
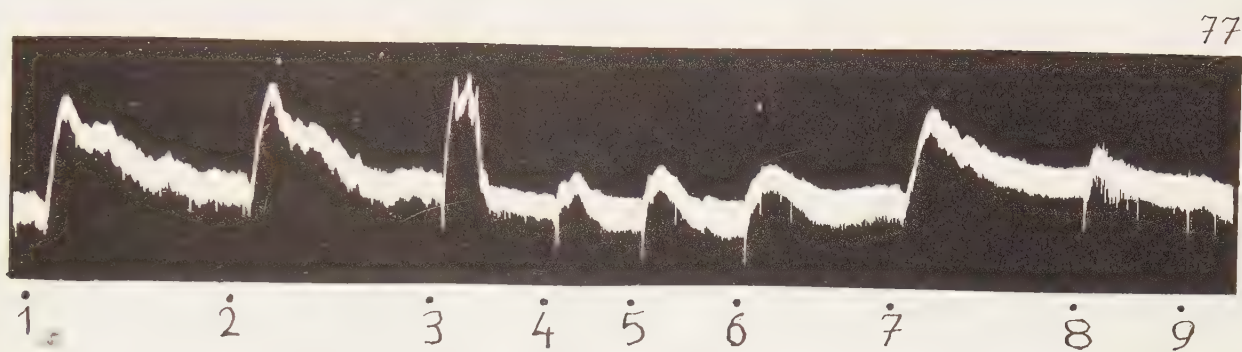
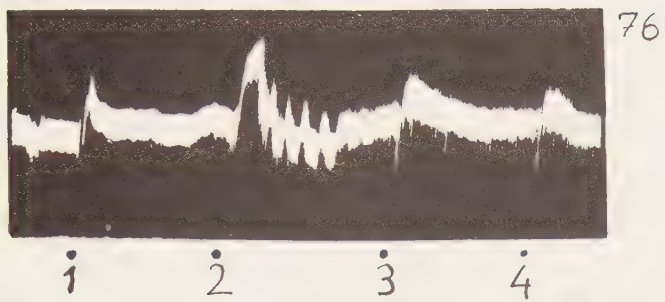
78 Duodénum (ES 3cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Esérine	14	-	14
Sérotonine	0,2	0,2	0,2

79 Duodénum (ES 5cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
Histamine	3	-	-	-	-	-	-
Sérotonine	-	0,2	0,2	-	-	-	-
Hypotan	-	-	-	4	-	-	-
Stimulation vagale sous voltage.	-	-	-	6	12	12	-

(en 5 et 6 pendant 5 sec.,
en 7 pendant 10 sec.).



III Intestin de LAPIN

Dans deux expériences nous avons enregistré simultanément la pression artérielle et la réaction intestinale afin de comparer deux aspects de l'action des drogues essayées.

1) L'excitation par contact direct des électrodes avec l'anse intestinale, et la stimulation du vague provoquent une contraction importante (20) (81).

2) Adrénaline

L'adrénaline produit en général son effet relaxant classique (82) (85) (86). Cependant une réponse inhabituelle est obtenue en (24), l'apnée respiratoire est accompagnée d'un maintien du tonus.

3) Ephédrine

Son effet relaxant (25/3) (26/2) se présente en deux temps, comme nous l'avons déjà vu chez le Rat.

4) Histamine

Un effet tonique fortement contracturant est obtenu en (84/67). L'aspect biphasique, relaxant puis contracturant est particulièrement net en (86) tandis que se manifeste son action hypotensive.

ESSAIS IN SITU

STIMULATIONS DE L' ANSE INTESTINALE ET DU VAGUE

ACETYLCHOLINE et ESERINE - ACETYL β METHYLCHOLINE - HISTAMINE

(en $\mu\text{g/K}^\circ$)

LAPIN

80 Iléon (CE 15 Cm)

Stimulation directe de l'anse intestinale

en 1 et 2 : sous 8 v pendant 9 sec.

en 3 : sous 12v pendant 5 sec.

81 Colon

1 - 2 : stimulations du vague (sous 10v pendant 10 sec.)

82 Iléon (CE 15 cm)

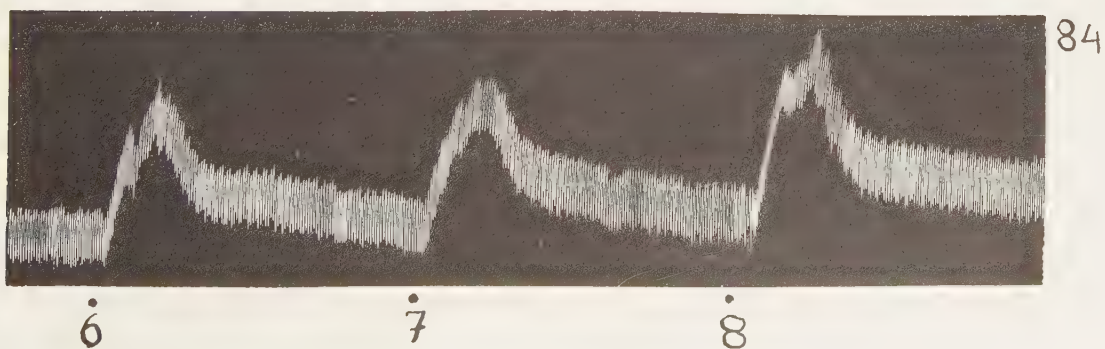
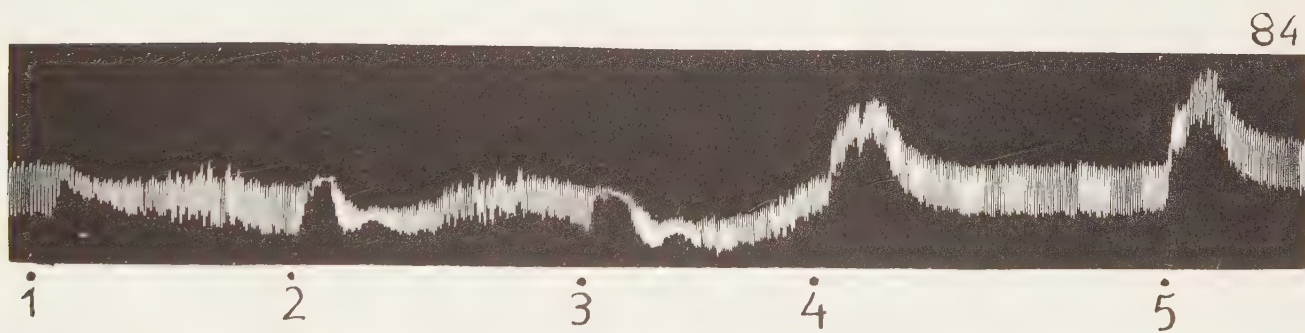
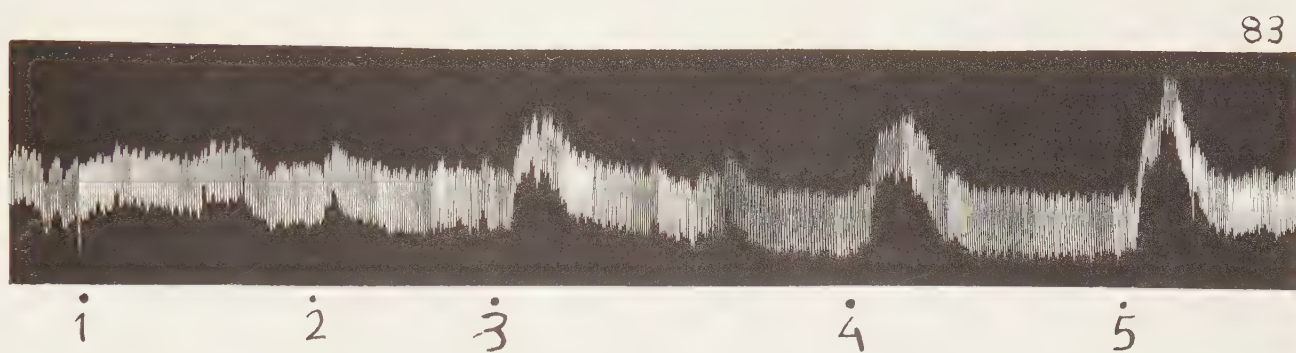
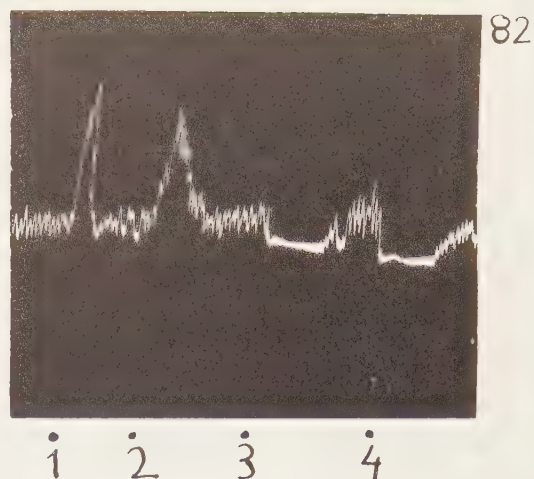
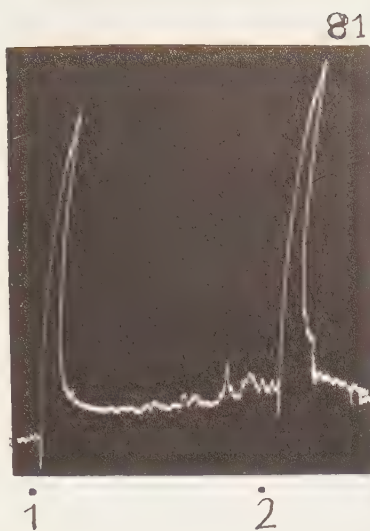
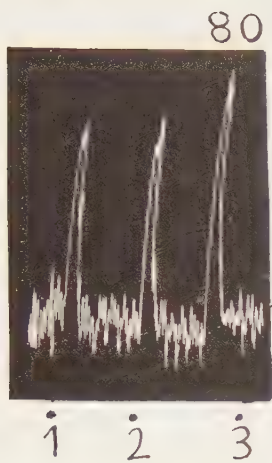
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
stimulation du vague				
sous voltage	4	-	-	-
Hypotan	-	2	-	-
Adrénaline	-	-	40	80

83 Duodénum

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Esérine	2	2	2	2	2
Acétylcholine	4	6	8	10	10

84 Duodénum

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
Adrénaline	40	60	80	-	-	-	-	-
Hypotan	-	-	-	2	2	-	-	-
Histamine	-	-	-	-	-	5	5	10



5) 5-Hydroxytryptamine

La relaxation est l'effet le plus apparent de la sérotonine (85) (86).

6) Acétylcholine

Seule, elle est inactive sur l'intestin alors que son effet hypotenseur sur la pression artérielle est très marquée (85).

En sensibilisant l'intestin par l'administration préalable d'ésérine, l'acétylcholine ne commence à être contracturante qu'à partir de 8 μ g/Kg (83).

7) Acétyl β méthylcholine

A la dose de 2 μ g/Kg, l'hypotan a une action contracturante importante (82) (84), tandis que son effet hypotenseur ne dépasse pas celui de l'acétylcholine (85).

Dans l'essai (86) le Lapin présente une grande sensibilité à l'hypotan au point de vue vasculaire, tandis que l'acétylcholine a dans les mêmes conditions un effet beaucoup plus bref dû à son hydrolyse par les cholinestérases, vraisemblablement.

ESSAIS IN SITU

ADRENALINE - EPHEDRINE - ACETYL β METHYLCHOLINE (Hypotan)ACETYLCHOLINE - HISTAMINE - SEROTONINE (en $\mu\text{g/K}^v$)

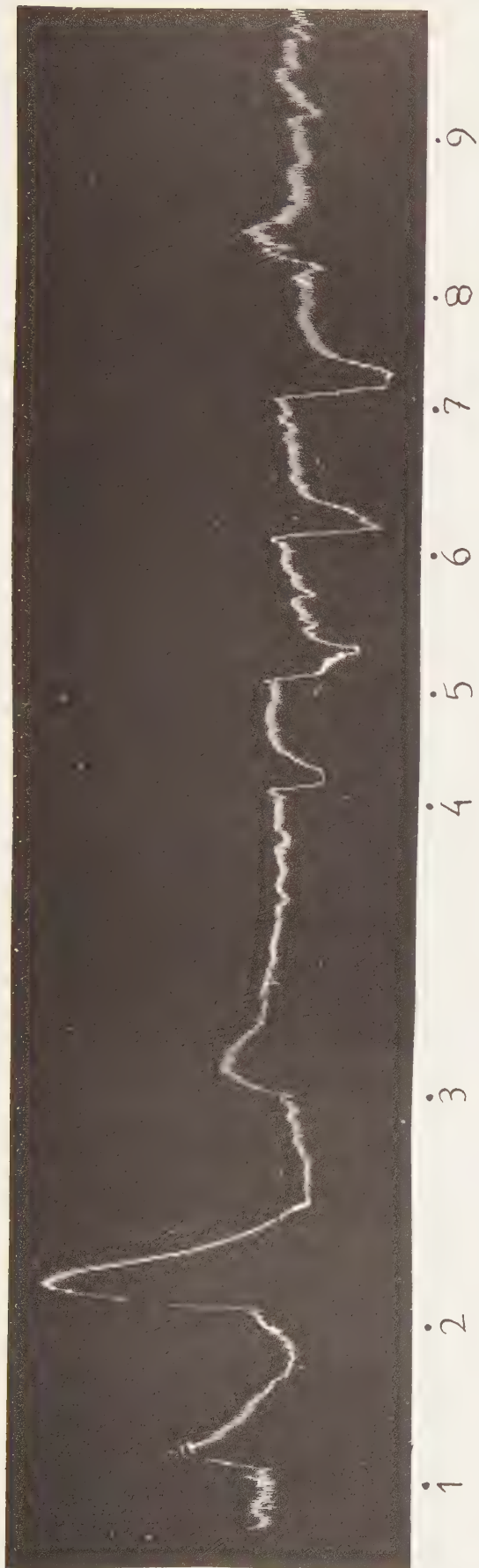
ET PRESSION ARTERIELLE

85		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
	Adrénaline	20	40	-	-	-	-	-	-	-
	Ephédrine	-	-	800	-	-	-	-	-	-
	Hypotan	-	-	-	2	2	6	-	-	-
	Ac.Choline	-	-	-	-	-	-	2	-	-
	Histamine	-	-	-	-	-	-	-	6	-
	Sérotinine	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4

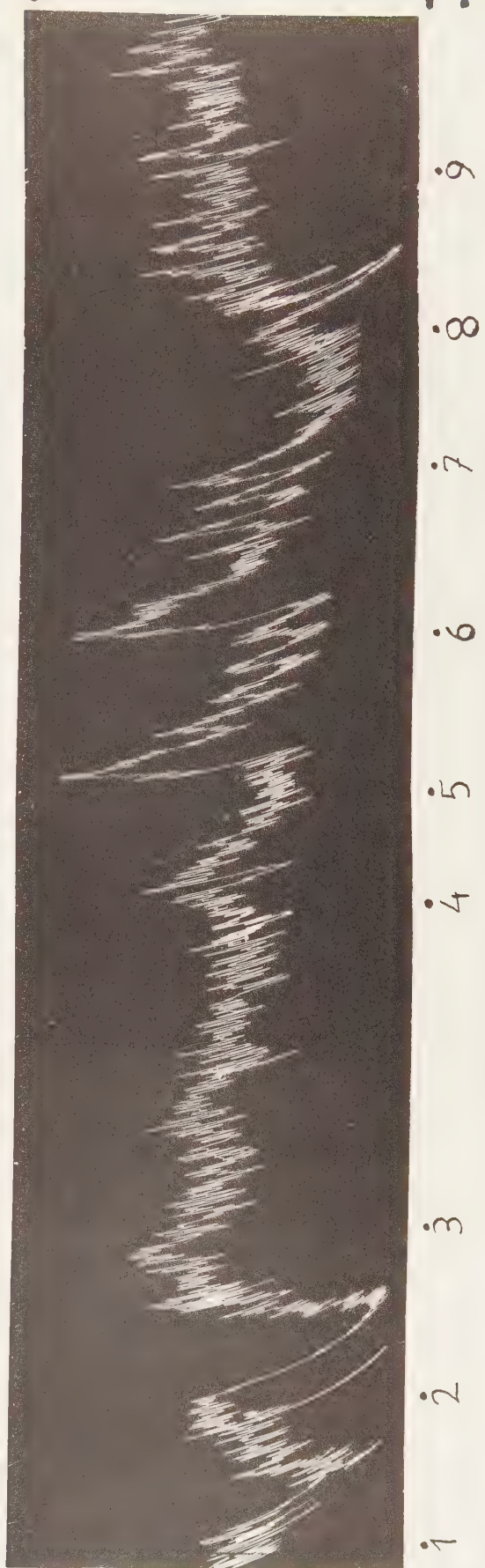
Inscription supérieure : Pression artérielle.

Inscription inférieure : Jéjunum.

LAPIN



85



85

P.24

ESSAIS IN SITU

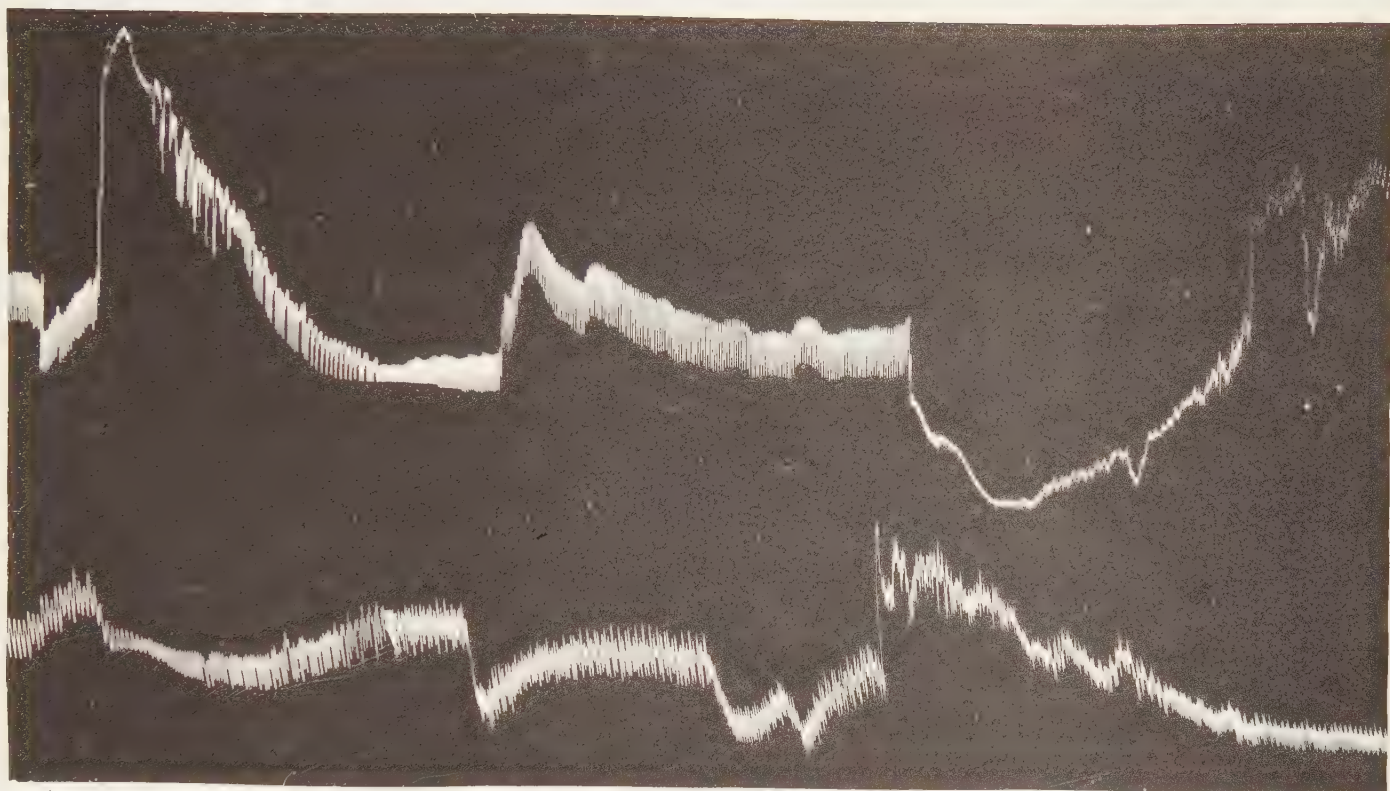
LAPIN

86

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
Adrénaline	20	-	-	-	-	-	-	-
Ephédrine	-	400	-	-	-	-	-	-
Hypotan	-	-	1	-	-	0,5	-	-
Esérine	-	-	-	-	1	-	-	-
Ac.Choline	-	-	-	1	1	-	-	-
Histamine	-	-	-	-	-	-	3	-
Sérotonine	-	-	-	-	-	-	-	0,2

Inscription supérieure ; Pression artérielle.

Inscription inférieure ; Duodénum.



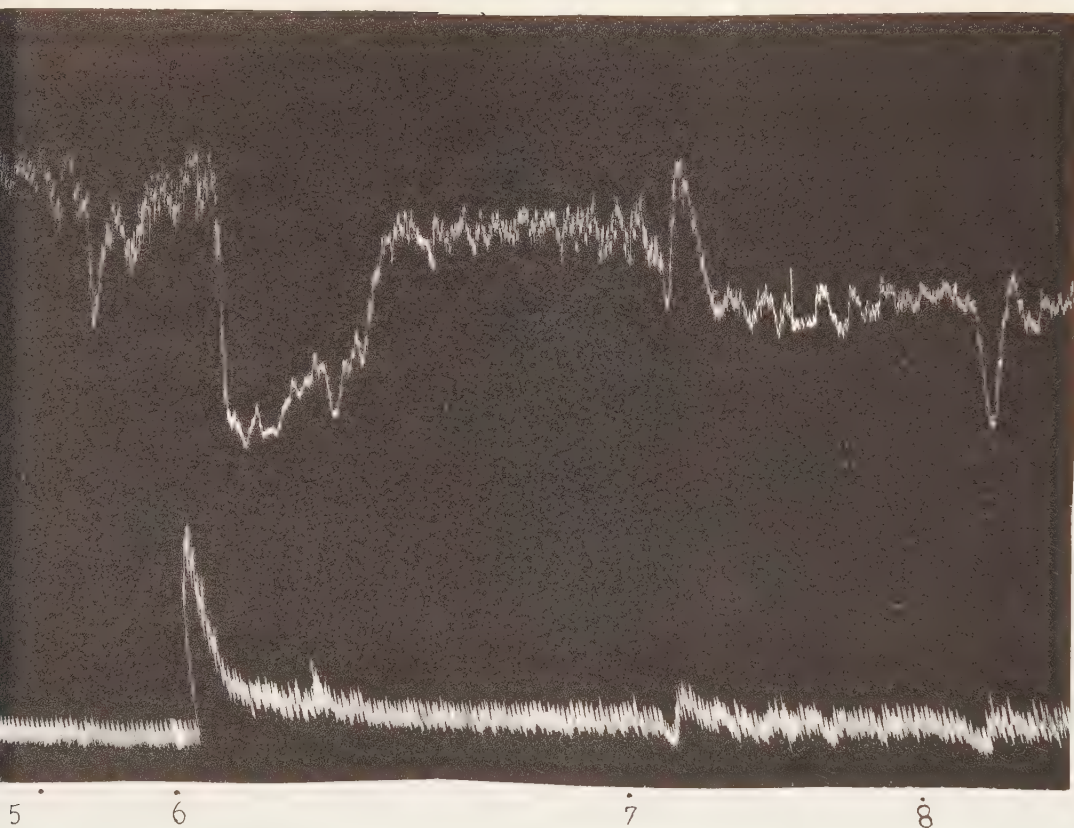
1

2

3

4

86



IV - Intestin de SOURIS

La Souris est anesthésiée à l'uréthane (1,4 g/K⁰).

L'enregistrement a été fait par l'appareil APELAB (sensibilité 2).

L'anse intestinale suspendue se trouvait à 5 et 26,6 cm de l'estomac (89) (87) et à 5 cm du caecum (88).

1) Stimulation vagale (87).

Cette stimulation s'est révélée efficiente à partir de 6 volts. L'inhibition respiratoire est très visible. Un premier choc sympathique se manifeste à l'ouverture du courant. Il est suivi d'un second choc, parasympathique à l'arrêt du courant, avec élévation du tonus.

2) Réactions à l'injection intraveineuse de substances (88).

Les injections sont faites par la veine jugulaire, à raison de 0,01 à 0,025ml.

On constate l'effet relâchant classique de l'adrénaline et de la noradrénaline, et la potentialisation par la cocaïne.

La sérotonine et l'acétyl β méthylcholine (Hypotan) n'ont pas d'effet visible.

3) Réactions au contact direct des substances en solution (89)

Le dépôt sur l'anse intestinale de quelques gouttes de solutions a provoqué les réactions suivantes :

Adrénaline et Noradrénaline : relâchement

Acétyl β méthylcholine (Hypotan) : contraction très marquée

Sérotonine et Histamine : effet biphasique, relâchement d'abord, contraction ensuite.

.../...

ESSAIS IN SITU

STIMULATIONS DU VAGUE

ADRENALINE - COCAÏNE - NORADRENALINE - SEROTONINE
 ACETYL β METHYLCHOLINE - HISTAMINE (en $\mu\text{g/K}^\circ$)

SOURIS

87 Intestin (ES 26,6cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Stimulation vagale				
sous-sous-voltage	6	8	10	12

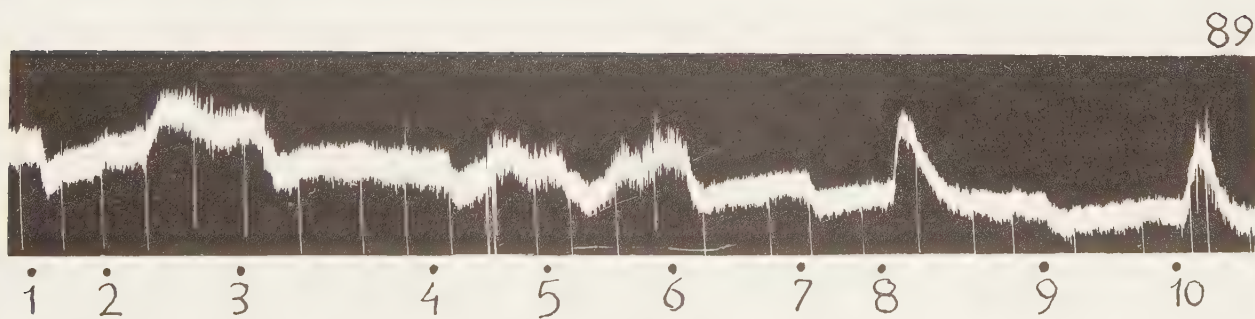
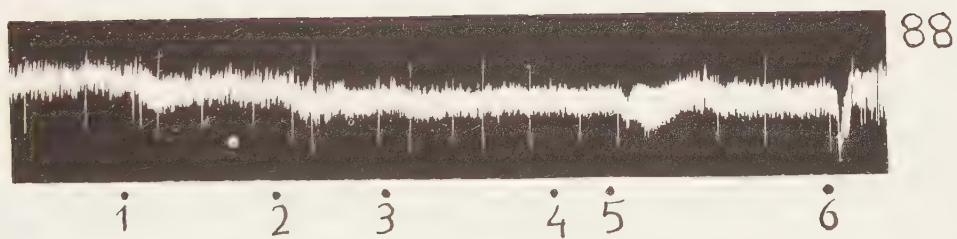
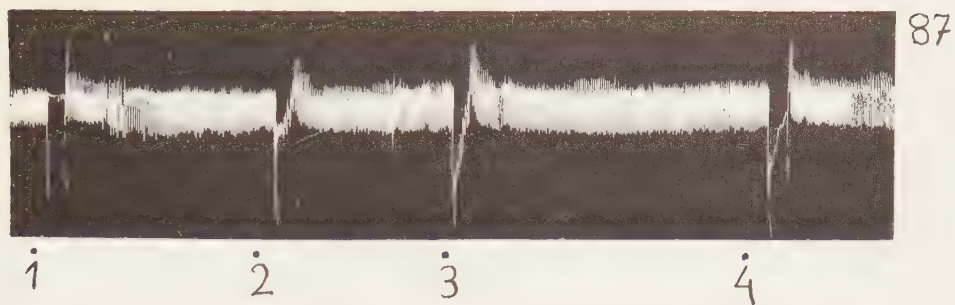
88 Intestin (CE 5cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
Sérotonine	-	-	1	-	-	-
Hypotan	-	-	-	0,5	-	-
Noradrénaline	-	10	-	-	-	-
Cocaïne	-	-	-	-	-	-
Adrénaline	10	-	-	-	25	25

89 Intestin (ES 5cm)

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
Adrénaline	+	-	-	-	-	+	+	-	+
Hypotan	-	+	-	-	-	-	-	+	-
Noradrénaline	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Sérotonine	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Histamine	-	-	-	-	+	-	-	-	-

+ signifie : quelques gouttes.



C O N C L U S I O N S

La revue de données récentes sur la structure et la pharmacologie de l'intestin que nous avons donnée dans la Première Partie de notre Travail a montré que l'expérimentation qui se poursuit actuellement continue à se heurter à des interprétations hypothétiques.

C'est pourquoi nos recherches ont été essentiellement orientées vers un but de documentation expérimentale.

Nous avons utilisé le Rat, le Cobaye, le Lapin, la Souris. Cette dernière espèce a retenu notre attention parce que peu utilisée. Les manipulations sont évidemment plus délicates, mais les réponses sont nettes et rapides.

Les résultats que nous apportons sont :

1°) Dans le cas des stimulations intramurales, nous avons décrit les différentes réactions obtenues : contraction, relaxation, effets biphasiques.

Nous avons montré, chez le Rat, une alternance des réponses le long de l'intestin. Il est intéressant de noter que le fragment le plus proche de l'estomac a une réponse de type parasympathique.

.../...

2°) En examinant les réactions pharmacologiques de l'intestin isolé, nous avons établi des comparaisons chiffrées entre diverses substances contracturantes sur une même espèce et sur plusieurs.

3°) Les réactions de l'intestin in situ sur l'animal anesthésié sont peu étudiées et cependant sont plus proches des conditions normales.

a) Nous avons obtenu chez le Rat l'effet relaxant des catécholamines et leur potentialisation par la cocaïne et le 933 F, et par contre un effet contracturant de l'amphétamine.

b) Un effet triphasique de l'éphédrine se retrouve au niveau de la pression artérielle.

c) Les réactions du Cobaye sont plus diverses que celles du Rat, la stimulation vagale aussi bien que l'injection d'adrénaline révèlent des tendances sympathiques ou parasympathiques.

d) D'une manière générale, l'acétylcholine est inefficace, elle ne devient active qu'à doses élevées et en présence d'ésérine comme nous l'avons montré chez le Lapin, tandis que l'acétyl β méthylcholine a un effet contracturant net.

e) Les effets de l'histamine sont variables, simples ou biphasiques.

f) L'enregistrement simultané de la réaction intestinale et de la pression artérielle chez le Lapin nous a permis d'établir des comparaisons intéressantes entre les effets d'une même drogue à ces deux niveaux.

4°) Nous avons montré que l'intestin de Souris se prêtait à tous les essais in vitro et in situ.

B I O L O G I C A L - 1

-103-

- 1 ABERG G., ANDERSSON R., WELIN - FOGELBERG Y.
Inhibition of tone in the taenia of the guinea-pig caecum.
Europ. J. Pharmacol., 1969, 7, 296.
- 2 AKOBE F. L.
A periauterial nerve-circulus muscle preparation from the caecum of the guinea-pig.
J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 390.
- 3 AMBACHE N., ZAR M.A.
An inhibitory action of histamine on the guinea-pig ileum.
Brit. J. Pharmacol., 1970, 38, 229
- 4 AMBACHE N., FREEMAN M.A.
Atropine - resistant longitudinal muscle spasm due to excitation of non-cholinergic neurones in Auerbach's plexus.
J. Physiol. L. 1968, 199, 705
- 5 AMBACHE N., VERNEY J., ZAR M.A.
Evidence for the release of two atropine-resistant spasmogens from Auerbach's plexus.
J. Physiol. L., 1970, 207, 361
- 6 ANDERSSON R., MOHME-LUNDHOLM E.
Studies on relaxing actions mediated by stimulation of adrenergic α and β receptors in taenia coli of the rabbit and guinea-pig.
Acta Ph. Sc. Scand., 1969, 71, 372.
- 7 AREZZINI C., ROSSINI L., SEGRE G.
Effects of group-selective reagents on the receptors for histamine and acetylcholine in guinea pig ileum.
Pharmacol. Res. Communic., 1969, 1, 295.
- 8 ASH A.S.F., SCHILF H.D.
Receptors mediating some actions of histamine.
Brit. J. Pharmacol. Chemoth., 1966, 27, 427

- 9 BAYLISS W.N., STARLING E.H.
The movements and innervation of the small intestine
J. Physiol. L. 1899, 24, 99.
- 10 BEANI L., BIANCHI C., CREMA A.
The effect of catecholamines and sympathetic stimulation on the
release of acetylcholine from the guinea-pig colon.
Brit. J. Pharmacol., 1969, 36, 1
- 11 BELESLIN D., VARAGIC V.
The effect of cooling and of 5-hydroxytryptamine on the peristaltic
reflex of the isolated guinea-pig ileum.
Brit. J. Pharmacol. Chemoth., 1958, 13, 266
- 12 BENNETT M.R., BURNSTOCK G., HOLMAN M.E.
Transmission from perivascular inhibitory nerves to the smooth
muscle of the guinea-pig taenia coli.
J. Physiol. L. 1966, 182, 527
- 13 BENNETT M.R., BURNSTOCK G., HOLMAN M.E.
Transmission from intramural inhibitory nerves to the smooth
muscle of the guinea-pig taenia coli.
J. Physiol. L., 1966, 182, 541.
- 14 BESSON S., RAOUFI E.
Réponses de l'intestin de Souris à l'excitation électrique et aux
drogues.
Bull. Soc. Pharm. Nancy, 1968, 11, 19
- 15 BESSON S., RAOUFI E.
Diversité des réponses de l'intestin isolé de Rat à l'excitation
intramurale suivant la région.
C.R. Acad. Biol., 1969, 163, 1614.
- 16 BESSON S., RAOUFI E.
A Movement receptor of the small intestine.
J. Physiol. L., 1966, 182, 404.
- 17 BOSSE J.A., WASSERMANN O.
Über die Spezifität der Wirkung von Atropin und anderen Tropicinestern
am Meerschweinchen-ileum.
Naun. Schm. Arch. f. Pharmacol., 1967, 257, 269.
- 18 BOULLIN D.J.
Observations on the significance of 5-hydroxytryptamine in relation
to the peristaltic reflex of the rat.
Brit. J. Pharmacol., 1964, 23, 14
- 19 BOWMAN W.C., HALL M.T.
Inhibition of rabbit intestine mediated by α - and β -adrenorecep-
tors.
Brit. J. Pharmacol. 1970, 38, 399.

- 20 BRODY T.M., DIAMOND J.
Blockage of the biochemical correlates of contraction and relaxation in uterine and intestinal smooth muscle.
Ann. N.-Y. Ac. Sc., 1967, 139, 772.
- 21 BROWNLEE G., JOHNSON E.S.
The site of the 5-hydroxytryptamine receptor on the intramural nervous plexus of the guinea-pig isolated ileum.
Brit. J. Pharmacol., 1963, 21, 306.
- 22 BUCKNELL A., WHITNEY B.
A preliminary investigation of the pharmacology of the human isolated taenia coli preparation.
Brit. J. Pharmacol., 1964, 23, 164.
- 23 BURN J.M., RAND M.H.
The relation of circulating noradrenaline to the effects of sympathetic stimulation.
J. Physiol. L., 1960, 150, 295.
- 24 BURNSTOCK G.
Evolution of the autonomic innervation of visceral and cardiovascular systems in vertebrates.
Pharmacol. Rev., 1969, 21, 247.
- 25 BURNSTOCK G., CAMPBELL G., BENNETT N., HOLMAN M.E.
Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli.
Nature, 1963, 200, 582.
- 26 BURNSTOCK G., CAMPBELL G., RAND M.J.
The inhibitory innervation of the taenia of the guinea-pig caecum.
J. Physiol. L., 1966, 182, 504.
- 27 BURNSTOCK G., HOLMAN M.F.
Smooth muscle : autonomic nerve transmission
Ann. Rev. Physiol., 1963, 25, 61.
- 28 BURNSTOCK G., HOLMAN M.E., PROSSER C.L.
Electrophysiology of smooth muscle
Physiol. Rev., 1963, 43, 482.
- 29 CAMPBELL G.
Nerve-mediated excitation of the taenia of the guinea-pig caecum.
J. Physiol. L., 1966, 185, 148.
- 30 CELANDER O.
Are there any centrally controlled sympathetic inhibitory fibres to the musculature of the intestine?
Acta Physiol. Scand., 1959, 47, 299.

- 31 CHRUSCIEL T.L., POJDA S.M.
Triphasic intestinal reaction on adrenaline in the rat
Experientia, 1968, 24, 1226.
- 32 CIBA FOUNDATION
Adrenergic mechanisms
Churchill LTD, Lond., 1960.
- 33 CIBA FOUNDATION
Study Group n°33 - Adrenergic neurotransmission
Churchill LTD, Lond., 1968.
- 34 CORDIER D., DUVEAU A.
Sensibilité à l'adrénaline et à l'acétylcholine des diverses parties
de l'intestin grêle du Rat et du Cobaye.
C.R. Soc. Biol., 1956, 150, 697.
- 35 DAY M.D., WARREN P.R.
Inhibitor, responses to transmural stimulation in
intestinal preparations
J. Pharm. Pharmacol., 1967, 19, 409.
- 36 DAY M.D., WARREN P.R.
A pharmacological analysis of the responses to transmural stimulation
in isolated intestinal preparations.
Brit. J. Pharmacol. Chemoth., 1968, 32, 227.
- 37 DEL TACCA M., SOLDANI G., SELLI M., CREMA A.
Action of catecholamines on release of acetylcholine from human
taenia coli.
Europ. J. Pharmacol., 1970, 9, 80.
- 38 DE SALVA S.J., BEBO P.J., MONTELEONE V.J.
Potassium concentration in the small intestine of guinea pigs
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, 114, 685.
- 39 DOGIEL A.S.
Über den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der
Gallenblase des Menschen und der Säugethiere.
Arch. f. Anat. Physiol., 1899, 130.
- 40 EULER U.S., ÖRNLÖF L.
Effects of certain biologically occurring substances on the isolated
intestine of fish.
Acta Physiol. scand., 1956/57, 38, 364.
- 41 FELDBERG W., TOH C.C.
Distribution of 5-hydroxytryptamine (serotonine, enteramine) in the
wall of the digestive tract.
J. Physiol. Lond., 1953, 119, 352.

- 42 FINKLEMAN B.
On the nature of innibition in the intestin.
J. Physiol.L,1930; 70, 145.
- 43 FURCHGOTT R.F.
The pharmacology of vascular smooth muscle.
Pharmacol. Rev. 1955, 7, 183.
- 44 FURNER, J.B.
An electrophysiological study of the innervation of the smooth muscle
of the colon.
J. Physiol. L., 1969, 205, 549.
- 45 GADDUM J.M.
Tryptamine receptors.
J. Physiol. L., 1953, 119, 363.
- 46 GADDUM J.M., PICARELLI Z.P.
Two Kinds of tryptamine receptor.
Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 323.
- 47 GAGNON D.J.
Intestinal smooth muscles : demonstration of catecholamines-induced
contraction mediated through alpha-adrenergic receptors.
Europ. J. Pharmacol., 1970, 10, 297.
- 48 GARRY R.C., WILLEBIE J.D.
The responses of the musculature of the colon of the rabbit to
stimulation , in vitro, of the parasympathetic and of the sympathetic
outflows.
J. Physiol., 1955, 128, 557.
- 49 GERKENS J.F., Mc CULLOCH M.W., WILSON J.
Mechanism of the antagonism between guanethidine and dexamphetamine.
Brit. J. Pharmacol. 1969, 35, 563.
- 50 GERO A., GURLAND S.
Cholinergic and histaminergic action on the guinea-pig ileum.
Arch. Intern. Pharmacod., 1970, 193, 25.
- 51 GERO A., DANIELE M.J.
The pH dependance of histamine action on the guinea-pig ileum.
Arch. Intern. Pharmacod., 1970, 193, 315.
- 52 GERSHON M.D.
Inhibition of gastro-intestinal movement by sympathetic nerve
stimulation : the site of action.
J. Physiol. L., 1967, 182, 317.

53

J. J.

Spontaneous mechanical and electrical activity of stretched and unstretched intestinal smooth muscle cells and their response to sympathetic nerve stimulation.

J. Physiol., 1962, 162, 54.

GOLDENBERG M.M.

Tachyphylaxis to the inhibitory action of atropine on the cholinergic response to nicotine in vitro.

Arch. Intern. Pharmacod., 1965, 129, 264.

GRASSI M., SPADA S.

Attività di sostanze a struttura catecholaminica sull'intestine isolate di ratto.

Clin. Therap. Ital., 1969, 48, 249.

56

GREEN A.F., BOURA A.L.H.

Depressants of peripheral sympathetic nerve function in evaluation of drugs activities pharmacometrics, LAURENCE D.R., BACHARACH A.L.

Acad. Press London, 1964.

57

GREEN R.D., WW FLEMING, SCHMIDT J.L.

Sensitivity changes in the isolated ileum of the guinea pig after pretreatment with reserpine.

J. Pharmacol. Exp. Therap., 1962, 162, 270.

GUIMARAES S.

Alpha excitatory, alpha inhibitory and beta inhibitory adrenergic receptors in the guinea-pig stomach.

Arch. Intern. Pharmacod., 1965, 129, 264.

59

HAEUSLER G., HAEFELY W., HUERLMANN A.

Zum Mechanismus der adrenerg blockierenden Wirkung von Bretylium und Guanethidin.

Archiv. f. Pharmacol., 1969, 264, 241.

60

HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE - VOL. XVIII/1

Histamine and Anti-histamines. VOL. XIX.

5-Hydroxytryptamine and related indole alkylamines.

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, 1966.

61

HARN VAN L.E.

Responses of muscles of cat small intestine to autonomic nerve stimulation.

Am. J. Physiol., 1963, 204, 352.

62

HARTFELDER G., KUSCHINSKY G., MOSLER K.M.

Über pharmakologische Wirkungen an elektrisch gereizten glatten Muskeln.

Naunyn-Schm. Arch. Exp. Path. Pharmac., 1958, 234, 66.

- 63 HASSELBRACK R., THOMAS J.E.
Control of intestinal rhythmic contractions by a duodenal pacemaker
Am. J. Physiol., 1961, 201, 955.
- 64 HASSON - VOLOCH A.
Curare and acetylcholine receptor substance
Nature 1968, 218, 330.
- 65 HILL A.J., KOHLI J.D.
Adrenoceptive receptors in the duodenum, aorta and atria of the rabbit
J. Pharm. Pharmacol., 1967, 19, 350.
- 66 HOBBIER F., MITCHELSON F., RAND M.J.
The actions of some cholinomimetic drugs on the isolated taenia of
the guinea-pig coecum.
Brit. J. Pharmacol., 1969, 36, 53.
- 67 HOLLANDS B.C.S., VANOU S.
Localisation of catecholamines in visceral organs and ganglia of the
rat, guinea-pig and rabbit.
Brit. J. Pharmacol., 1965, 25, 307.
- 68 HOLMAN M.E. HUGHES J.R.
Inhibition of intestinal smooth muscle
Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci., 1965, 43, 277.
- 69 HUKOVIC S., SOMOGYI Gy.
An observation on isolated and innervated recta of rats and mice.
Pharmacol. Res. Communic, 1969, 1, 271.
- 70 INCHIOSA M.A., RODRIGUEZ Jr, RODRIGUEZ I.B.
Distribution of an epinephrine-oxidizing enzyme in mammalian tissues.
Biochem. Pharmacol., 1969, 18, n°8, 2032.
- 71 INNES I.R.
Action of dexamphetamine on 5-hydroxytryptamine receptors
Brit. J. Pharmacol., 1963, 21, 425.
- 72 INNES I.R., KOHLI J.R.
Excitatory action of sympathomimetic amines on 5-hydroxytryptamine
receptors of gut.
Brit. J. Pharm., 1969, 35, 383.
- 73 JANSSON G., MARTINSON J.
Studies on the ganglionic site of action of sympathetic outflow to the
stomach.
Acta Physiol. Scand., 1966, 68, 184.

- 74 JENKINSON D.M., MORTON J.K.M.
The role of α et β adrenergic receptors in some actions of catecholamines on intestinal smooth muscle.
J. Physiol. L., 1967, 188, 387.
- 75 JOHNSON E.S.
The origin of the acetylcholine released spontaneously from the guinea-pig isolated ileum.
Brit. J. Pharmacol., 1963, 21, 555.
- 76 KALSNER S., NICKERSON M.
Mechanism of cocaine potentiation of responses to amines
Brit. J. Pharmacol., 1969, 35, 428.
- 77 KAO C.Y.
Tetrodotoxin, saxitoxin and their significans in the study of excitation phenomena.
Pharmacol. Rev., 1966, 18, 997
- 78 KEWENTER J.
The vagal control of the jejunal and iléal motility and blood flow
Acta Physiol. Scand., 1965, 65, Suppl. 251.
- 79 KIM K.S., BACHUS B., HARRIS M., RJURKE P.
Distribution of diamine oxydase and amidazol-N-methyltransferase along the gastrointestinal tract.
Comp. Biochem. Phys., 1969, 31, 137.
- 80 KLINGMAN G.I., KARDAMAN S., HABER J.
Amine levels, monoamine oxydase and dopa-decarboxylase activities in the gastro-intestinal tract of the rat.
Life Sci., 1964, 3, 1355.
- 81 KLISSIUNIS N., KARAGEORGIU Ch.
Pronethalol Wirkung an glatten Muskeln von Darm un Uterus verschiedener Tierarten.
Arch. Pharmacol. experim. Pathol., Dtsch, 1969, 263, 273.
- 82 KOCK N.G.
An experimental analysis of mechanisms engaged in reflex inhibition of intestinal motility.
Acta Physiol. Scand., 1959, 47, suppl. 164.
- 83 KOSTERLITZ, LEES
Pharmacological analysis of intrinsic intestinal reflexes.
Pharmacol. Rev., 1964, 26, 301.
- 84 KOSTERLITZ H., WATT A.J.
Adrenergic receptors in the guinea-pig ileum.
J. Physiol. Lond., 1965, 177, 11 P.

- 85 LABORIT H.
Les régulations métaboliques
Paris Masson, 1965.
- 86 LABORIT H., BARON C., BERTHOU J., DROUET J., GERARD J., JOUANY J.M.,
NARVAIS C., NIAUSSAT P., WEBER B.
Introduction à l'étude des antioxydants et des structures à
électrons célibataires en biologie. Deuxième Partie : Etude
expérimentale et réanimation métabolique.
Agressol., 1960, 1, 133.
- 87 LAWSON W.R., MACKENNA B.R.
The inhibitory adrenergic receptors of the rabbit intestine.
J. Physiol. L., 1969, 202, 35.
- 88 LEACH G.D.M.
The electrically stimulated ileum of the guinea-pig measuring acetyl-
choline antagonism at different sites.
J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 265.
- 89 LEVY B.
Selective beta receptor blockade in Rat smooth muscle.
Arch. Intern. Pharmacol., 1967, 170, 418.
- 90 LEVY J., MICHEL E.
Sur la différence de comportement de divers fragments d'intestin isolé
vis-à-vis de quelques substances médicamenteuses.
J. Physiol. Pathol., 1937, 35, 389.
- 91 LINDQUIST B.
Propulsive gastro-intestinal motility related to retroperitoneal
irritation, an experimental study in the rat.
Acta Chirurg. Scand., 1968, Suppl. 384.
- 92 LUMB B.K., KERMANI H.H., HEILMAN R.H.
Intestinal relaxation produced by sympathomimetic amines in the
isolated rabbit jejunum : selective inhibition by adrenergic blocking
agents and by cold storage.
J. Pharm. Exp. Therap. , 1966, 154, 463.
- 93 MAGEE D.F.
Gastro-intestinal Physiology
Ch. C. Thomas Publis., 1962.
- 94 MALHOTRA C.L., DAS P.K.
Effect of reserpine on the acetylcholine content of the heart, the
ileum and the hypothalamus of the dog.
Brit. J. Pharmacol., 1962, 18, 190.

- 95 MUJIC M., ROSSUM VAN J.M.
Comparative pharmacodynamics of sympathomimetic imidazolines studies on intestinal smooth muscle of the rabbit and the cardiovascular system of the cat.
Arch. Intern. Pharmacod., 1965, 155, 432.
- 96 MCNRO A.I.
Potentiation and reversal of the adrenaline motor response in the guinea-pig ileum by autonomic drugs.
J. Physiol. L. 1952, 118, 171.
- 97 K.F.
The effect of some anticholinesterases on the response of the taeni the sympathetic nerve stimulation.
J. Physiol. L., 1966, 182, 233.
- 98 NORBERG K.N.
Adrenergic innervation of the intestinal wall studied by fluorescence microscopy.
Int. J. Neuropharmacol., 1964, 3, 379.
- 99 OFFERMEIER J., ARIENS E.J.
Serotonin.I Receptors involved in its action.
Arch. Intern. Pharmacol., 1966, 164, 192.
- 100 PATON W.D.M.
The response of the guinea-pig ileum to electrical stimulation by coaxial electrodes.
J. Physiol. L., 1955, 127, 40 P.
- 101 PATON W.D.M.
The action of morphine and related substances on contraction and on acetylcholine output of coaxially stimulated guinea-pig ileum.
Brit. J. Pharmacol., 1957, 11, 119.
- 102 PATON W.D.M., ZAR M.A.
The origin of acetylcholine released from guinea-pig intestine and longitudinal muscle strips.
J. Physiol. L., 1968, 194, 13.
- 103 PATON W.D.M., VIZI E.S.
The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum longitudinal muscle strip.
Brit. J. Pharmacol., 1969, 35, 10.
- 104 PEARSE A.G., RIECKEN E.O.
Histology and cytochemistry of the cells of the small intestine, in relation to absorption.
Brit. Med. Bull., 1967, 23, 217.

- 105 PENTILLA A.
Histochemical reactions of the enterochromaffin cells and the 6-Hydroxytryptamine content of the mammalian duodenum.
Acta Physiol. Scand., 1967, 69, Suppl. 281.
- 106 PENTILLA A.
Distribution and intensity of MAO activity in the mammalian duodenum.
Acta Physiol. Scand., 1968, 73, 121.
- 107 FORTE D., TORANO J.A., TROPEA J.
Effect of 6-hydroxydopamine and some other compounds on the concentration of norepinephrine in the hearts of mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 1963, 142, 308.
- RANG H.P.
The pharmacology of intestinal smooth muscle.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1967, 151, 107.
- REYNOLDS D.R., DEMAREE G.E., HEIFFER M.H.
An excitatory adrenergic α -receptor mechanism of terminal guinea-pig ileum.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 125, 73.
- 110 ROSSUM J.M. VAN, MUJIC M.J.
Classification of sympathomimetic drugs on the rabbit intestine.
Arch. Intern. Pharmacod., 1965, 155, 418.
- 111 RUCKEBUSCH Y., GRIVEL M.L., SANTINI P.
Etude comparée des corrélations anatomo-fonctionnelles de l'activité électrique de la musculature intestinale.
Archives Sc. Physiol., 1969, 23, 319.
- 112 SACHS CH, CHAMPLAIN (de) J., MALMFORS T., OLSON L.
The postnatal development of noradrenaline uptake in the adrenergic nerves of different tissues from the rat.
Europ. J. Pharmacol., 1970, 9, 67.
- 113 SCHAUMANN W.
Zusammenhänge zwischen der Wirkung der Analgetica und Sympathomimetica auf den Meerschweinchen-Dünndarm.
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1958, 2, 112.
- 114 SOLLAIRAC
Analyse expérimentale de l'action du chlorbutol sur l'atonie intestinale phénothiazinique.
C.R. Acad. Biol., 1962, 156, 1692.
- 115 TAKAGI K., OSADA E., TAKAYANAGI I., TAGA
Adrenergic receptors on some organs.
Arch. Intern. Pharmacod., 1967, 168, 212.

- 116 Contribution à l'étude du mécanisme d'action de quelques inhibiteurs de la monoamine oxydase.
Thèse No. Paris 1964.
- 117 TISSARD A.
5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophane decarboxylase and monoamine oxidase during foetal and postnatal development in the guinea pig
Acta Physiol. Scand., 1966, 67, Suppl. 265.
- 118 TSCHOPE E., ZIEGLER A.
Versuch der Bestimmung der Anzahl der Acetylcholin Rezeptoren in Darm und Herzmuskulatur des Meerschweinchen.
Naun. Schm. Arch. f. Pharmacol., 1969, 264, 318.
- 119 ULRICH K.
A direct and indirect action of 5-hydroxytryptamine on the distal part of the isolated colon of the rat.
J. Pharm. Pharmacol., 1965, 17, 710.
- 120 VALETTE C.
Sensibilisation par les inhibiteurs métaboliques de l'intestin grêle isolé de Rat aux effets des sympathomimétiques. Cas de l'adrénaline
C.R. Acad. Sc. D., 1969, 269, 1795.
- 121 VALETTE C.
Sensibilisation par les inhibiteurs métaboliques de l'intestin isolé de rat aux effets des sympathomimétiques. Cas de la phényléphrine et de l'isoprénaline
- VANTRAPPEN S., J. HEIJEMANS J., JANSSENS J.
Les bases pharmacologiques du traitement des troubles de la motilité gastro-intestinale
Acta gastro-Enterologica Belg., 1967, 30, 646
- 123 VAPAATALO H. I., IDAFAAN-HEILELEILA J. E., NEUVOMERS P. J., PAASONEN M. H.,
Effects of prolonged chlorpromazine treatment on the rat intestine.
Acta Pharmacol. Toxicol., 1969, 67, 212.
- 124 VARALIC V., KAZIC T.
The effect of frequency of coaxial electrical stimulation on the peristaltic activity of the guinea-pig isolated ileum.
J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 513.
- VAUGHAN WILLIAMS E. M.
The mode of action of drugs upon intestinal motility
Pharmacol. Rev., 1954, 6, 159

- 126 VIZI E.S.
The inhibitory action of noreadrenaline and adrenaline on release of acetylcholine from guinea-pig ileum longitudinal strips.
Naun. Schm. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1968, 259, 199.
- 127 WAUD D.R.
On the measurement of the affinity of partial agonists for receptors
J. Pharm. Exp. Therap., 1969, 170, 117.
- 128 WEISBRODT N.W., HUG C.C., BASS Jr et P.
Separation of the effects of alpha and beta adrenergic receptor stimulation on taenia coli.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 1969, 170, 272.
- 129 YOUNG W.B., AUMANN K.W., HANEY H.F., WYNIA F.
reflex cardiac acceleration and liberation of sympathomimetic substances in unanesthetized dogs during acetylcholine hypotension.
Am. J. Physiol., 1939-40, 128, 467.

UNIVERSITE DE NANCY
FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

présentée par Monsieur RAOUFI Ebadullah

né le 1er janvier 1944 à KABOUL (Afghanistan)

nationalité Afghan

et portant le titre :

"Contribution à l'étude expérimentale de la
réaction de l'intestin à l'excitation électrique et à
différentes drogues".

VU

NANCY, le 26 Mai 1970
Le Président de Thèse

Professeur S. BESSON

S. Besson

VU et APPROUVE,

NANCY, le 26 Mai 1970
Le Doyen, de la Faculté

R. Bene

R. BENE



